MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

FIZIOPATOLOGIE MEDICALĂ

Vol. II

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

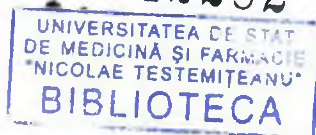
FIZIOPATOLOGIE MEDICALĂ

Vol. II

PROCESE PATOLOGICE ÎN ORGANE ŞI SISTEME

Curs teoretic

Sub redacţia profesorului universitar *Vasile Lutan*



Chişinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2004

CZU 612.1/.8:616-00(075.8)
F 62

Aprobat de Consiliul metodic central
al USMF *Nicolae Testemițanu* cu nr. 2 din 06.11.2003

Autori: *Vasile Lutan, Porfirie Cazacu, Andrei Iarovoi, Valeriu Gafencu, Eleonora Borş, Stela Todiraş, Anatol Vişnevschi*

Recenzenți: *Aurelia Crivoi*, profesor universitar
Victor Vovc, profesor universitar

În cursul teoretic prezent este expusă caracteristica generală (etiologia, patogenia, manifestările, consecințele) şi particularitățile specifice ale proceselor patologice tipice, localizate în diferite organe şi sisteme.

Redactor coordonator: *Lidia Ciobanu*
Redactor: *Lidia Câssa*
Corector: *Nicolae Bătrânu*
Machetare computerizată: *Ludmila Nicolau*

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții
Fiziopatologie medicală: Curs teoretic / Min. Sănătății al R. Moldova. Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemițanu"; Aut.: Vasile Lutan, Porfirie Cazacu, Andrei Iarovoi,... – Ch.: Centrul Ed.-Poligr. "Medicina", 2004.
Vol. 2. – 2004. – 549 p.
Bibliogr. pp. 547-549 (68 tit.)
ISBN 9975-907-20-2
500 ex.
612.1/.8:616-00(075.8)

ISBN 9975-907-20-2

CUPRINS

PREFAȚĂ

În volumul I "Fiziopatologie medicală. Nozologie generală" au fost expuse legitățile generale ale originii, apariției, evoluției și rezoluției proceselor patologice tipice.

În volumul II "Fiziopatologie medicală. Procese patologice în organe și sisteme" sunt expuse particularitățile proceselor patologice tipice, localizate în diferite organe și sisteme ale organismului, și dereglările funcțiilor organelor și sistemelor afectate de procese patologice. Toate procesele patologice tipice cu localizare concretă se manifestă prin două categorii de fenomene: fenomene tipice nespecifice caracteristice pentru procesul patologic (leziuni celulare, distrofii celulare, inflamație, dereglări microcirculatorii și a.) și manifestări specifice pentru organul (sistemul) afectat. Astfel, "Fiziopatologia specială" descrie evoluția și manifestările procesului patologic tipic localizat în fiecare organ.

29. Fiziopatologia sistemului nervos central

Conf. univ. Eleonora Borş

29.1. Dereglările funcţiei neuronului şi transmiterii transsinaptice

Neuronul este unitatea structurală şi funcţională de bază a sistemului nervos, specializată în recepţionarea stimulilor din mediul intern şi cel extern, în conducerea impulsurilor spre structurile nervoase centrale, prelucrarea informaţiei recepţionate, elaborarea şi transmiterea comenzilor spre organele efectoare.

Din punct de vedere funcţional, distingem neuroni motori, senzitivi şi asociativi.

Neuronii *senzitivi* recepţionează stimulii din mediul extern şi cel intern, precum şi nemijlocit de la structurile inervate prin dispozitive specializate – receptori.

Neuronii *motori* (efectori) prin axonul lung inervează organele efectoare (muşchii, glandele, vasele sanguine). Din acestea fac parte celulele piramidale din scoarţa cerebrală, motoneuronii

din coarnele anterioare medulare, celulele Purkinje din scoarţa cerebeloasă, neuronii vegetativi cerebrali şi spinali.

Neuronii *de asociaţie* (intercalari) stabilesc relaţii între neuronii senzitivi şi cei motori.

Neuronii se referă la celule excitabile – posedă proprietatea de a genera impulsuri electrice (nervoase) la acţiunea stimulilor de diferită natură. Or, neuronii transformă diversele tipuri de energie – mecanică, termică, chimică, fotonică într-un singur fel de energie – electrică. Excitabilitatea, precum şi proprietatea de a conduce fără decrement impulsul electric, are la bază procesele electrochimice la nivelul membranei citoplasmatice a neuronului.

În repaus, neuronii menţin o diferenţă de potenţial electric de ambele suprafeţe ale membranei citoplasmatice. Această diferenţă este numită ***potenţialul membranar de repaus*** (PRM) şi este egală cu circa 65 mV. Deoarece sarcina totală în exteriorul membranei este arbitrar definită ca fiind egală cu zero, potenţialul membranar de repaus este negativ (–65 mV). În diferiţi neuroni PRM poate varia de la –40 mV până la –80 mV.

PRM rezultă din doi factori: distribuţia neuniformă în interiorul şi exteriorul celulei ionilor cu sarcină pozitivă (Na^+ şi K^+) şi cei cu sarcină negativă (aminoacizii şi proteine) şi permeabilitatea selectivă a membranei pentru unii din aceşti ioni (Na^+ şi K^+). Distribuirea inegală a ionilor cu sarcină pozitivă de ambele părţi ale membranei celulare este menţinută de pompa Na^+-K^+. Activitatea pompei Na^+-K^+ menţine în stare de repaus a neuronului situaţia termodinamic instabilă a asimetriei ionice intra- şi extraneuronale, iar în perioada postexcitatoare reface gradientul de concentraţie (şi respectiv potenţialul de repaus) anihilat în timpul excitaţiei.

În starea de repaus concentraţia Ca^{2+} în hialoplasmă este mai mică decât în spaţiul extracelular şi reticulul endoplasmatic. Gradientul de Ca^{2+} este menţinut de activitatea pompei respective, care transportă Ca^{2+} împotriva gradientului de concentraţie din hialoplasmă în exteriorul neuronului şi în reticulul endoplasmatic. Excitaţia neuronului este asociată cu influxul ionilor de Ca în hialoplasmă, iar în perioada postexcitatorie Ca^{2+} este repompat în spaţiul extracelular şi în reticulul endoplasmatic, restabilindu-se astfel gradientul de concentraţie.

Potenţialul membranar al neuronilor poate fi considerabil şi rapid modificat. Acţiunea asupra neuronului a diferitor stimuli (electric, chimic, mecanic, fizic etc.) provoacă iniţial reducerea graduală a potenţialului membranar cu 10 mV (de la valoarea –65 mV până la –55 mV), ceea ce face membrana mult mai permeabilă pentru Na^+ decât pentru K^+. Astfel de depolarizare, numită depolarizare lentă, până la o anumită valoare denumită critică, este reversibilă şi nu provoacă excitarea neuronului. În cazul în care depolarizarea atinge valoarea critică (cca –50 mv) creşte brusc permeabilitatea locală a membranei pentru ioni în general şi în special pentru Na^+, ceea ce provoacă depolarizarea rapidă a membranei citoplasmatice şi producerea potenţialului de acţiune, survine excitaţia neuronului. În procesul de excitaţie, membrana neuronului se depolarizează, după ce urmează inversia în sens pozitiv a potenţialului membranar, din care cauză potenţialul de acţiune devine egal cu 110–120 mV, depăşind cu mult potenţialul de repaus.

Potenţialul de acţiune format la nivelul membranei corpului neuronului este propagat de-a lungul membranei axonului, în care au loc consecutiv procese electrochimice similare cu cele din membrana corpului neuronului cu consum de energie. Datorită acestui fapt, amplitudinea impulsului electric generat de neuron nu este diminuată la momentul în care ajunge la terminaţiunea axonală (transmitere fără decrement). Astfel, potenţialul de acţiune este propagat

spre terminaţiunile axonale, situate pe corpii sau dendritele altor neuroni, pe corpii altor celule inervate (muşchi, glande, vase sanguine etc.), realizând legătura cu aceste structuri. În neuronii aferenţi succesiunea excitaţiei este inversă celei din neuronii eferenţi – procesul este iniţiat în terminaţiunile senzitive (receptori) şi propagată spre corpul neuronului.

De regulă, potenţialul de acţiune durează circa 1 ms, după care survine *repolarizarea* membranei şi restabilirea potenţialului de repaus. Până la momentul restabilirii potenţialului de repaus, neuronul rămâne inexcitabil – intervine perioada refractară.

29.1.1. Tulburarea excitabilităţii neuronale

Excitabilitatea celulei este proprietatea de a intra în activitate sub influenţa unui stimul. Stimulul reprezintă o modificare bruscă de energie parvenită din mediul intern sau cel extern, care măreşte permeabilitatea membranei celulare, produce depolarizarea membranei, formează potenţialul de acţiune şi în sumă produce *excitaţia* celulei. Măsură a excitabilităţii este pragul de excitaţie – valoarea minimă a stimulului, care provoacă excitaţia. Excitabilitatea este funcţia inversă a potenţialului de repaus – hiperpolarizarea micşorează excitabilitatea până la inhibiţia hiperpolarizantă, în timp ce micşorarea potenţialului de repaus sporeşte excitabilitatea.

Etiologia. Excitabilitatea neuronului poate fi modificată de leziunile membranei neuronale, indusă de diferţi factori *exogeni* (acţiuni mecanice, raze ionizante, temperatura scăzută sau ridicată, curentul electric, substanţe chimice, factori biologici, toxine neurotrope – tetanic, botulinic, factori psihogeni) şi *endogeni* (dismetabolisme, dishomeostazii, dizoxii, dereglări de perfuzie, factori imuni şi enzimatici).

Patogenia. Mecanismul patogenetic general al dereglărilor excitabilităţii se consideră *deficitul energetic* exprimat prin diminuarea conţinutului de ATP în celulă, ceea ce consecutiv tulbură procesele intracelulare şi membranare dependente de energie, în special activitatea pompelor ionice. În consecinţă, are loc suprasaturarea hialoplasmei neuronului cu ionii de sodiu şi calciu, depolarizarea membranei, inhibiţia depolarizantă.

Totodată, diferiţi factori etiologici posedă şi particularităţi patogenice specifice.

Astfel, în caz de *ischemie*, paralel cu deficitul energetic, are loc acţiunea asupra neuronului a excesului de glutamat, ceea ce provoacă hiperstimularea lui, deschiderea canalelor N-metil- D- aspartat, prin care se produce un

influx majorat de Na^+ şi Ca^{2+}, mărind concentraţia acestora în citosol. Excesul de ioni de calciu în hialoplasmă activizează lipazele, proteazele, endonucleazele, lipooxigenazele intracelulare, ceea ce provoacă leziunea organitelor (în particular a mitocondriilor), dereglarea homeostaziei, degenerarea şi moartea neuronului. În patogenia acestor modificări se implică şi alţi factori patogenetici, cum ar fi acidul arahidonic, monoxidul de azot (NO) etc.

Activarea peroxidării lipidice poate, de asemenea, servi drept mecanism patogenetic de iniţiere a patologiei neuronale. În cazul intensificării peroxidării lipidice (PL) au loc perturbări în activitatea pompelor ionice, ceea ce conduce la hiperactivarea neuronală. Peroxizii lipidici deregleazӑ mecanismul inactivării enzimatice a neuromediatorilor. Astfel, sub acţiunea peroxizilor lipidici, monoaminoxidaza (MAO) dezaminează acidul gama-aminobutiric, ceea ce aboleşte efectul inhibitor al acestui mediator şi măreşte considerabil excitabilitatea neuronală.

Neuronul posedă un sistem propriu de potenţare (*sistem endogen de potenţare)*, reprezentat de mesagerii secunzi (semnalizarea intracelulară), care este capabilă de a majora evident semnalul recepţionat de neuron. O mare importanţă fiziologică în acest sistem are adenilatciclaza şi fosfolipaza C, activate, la rândul lor, de proteinele G (aceste proteine se leagă cu guanozintrifosfatul şi guanozindifosfatul). Toxina vibrionului holerei deregleazӑ procesele membranare, legate de activitatea proteinei G, care la rândul său activizează sau inhibă sistemul AMP-ciclic. Cofeina, teofelina sporeşte concentraţia intracelulară de AMP-ciclic, care la rândul său măreşte excitabilitatea neuronală.

Modificări de excitabilitate pot surveni şi în cazul *dereglării homeostazei neuronului*, potenţate de abolirea proceselor regenerării fiziologice intraneuronale, ce reduce potenţialul plastic celular.

Hiperactivitatea neuronală este determinată şi de dezechilibrarea proceselor de excitaţie şi inhibiţie neuronală. În cazul creşterii ponderii proceselor de excitaţie, poate surveni *epileptizarea* neuronului.

Un rol primordial în reglarea endogenă a excitabilităţii neuronale îl deţine *mediatorul inhibitor – acidul gama-aminobutiric*, ce induce inhibiţia neuronală prin facilitarea intrării ionilor de Cl în celulă şi blocarea canalelor ionice de calciu.

Hiperactivitatea neuronală se poate produce şi prin stimularea electrică a neuronului, precum şi prin deaferentare neuronală. Efectul se explică prin mărirea sensibilităţii neuronului în cazul denervării şi dereglării proceselor de inhibiţie a acestuia.

Creşterea excitabilităţii (hiperexcitabilitatea)

La secţionarea nervului, capătul distal, care degenerează în următoarele trei zile, îşi păstrează excitabilitatea mărită.

Scăderea concentraţiei extracelulare a ionilor de calciu produce o creştere însemnată a excitabilităţii, atât de mare, încât impulsurile spontane declanşează spasme musculare (sindrom tetanic). Indiferent de cauza tetaniei (paratireoprivă, prin alcaloză, administrarea dozelor mari de vitamina D, lipsa de calciu la copii rahitici), în mecanismul de producere a tetaniei intervine scăderea Ca^{2+} în sânge. Un efect similar are creşterea K^{+} extracelular.

Unele substanţe farmacologice (veratrina) au acţiune directă asupra membranei, mărindu-i permeabilitatea pentru ionii de Na^{+} şi, în consecinţă, diminuează pragul de excitaţie.

Reducerea excitabilităţii

O serie de substanţe chimice acţionează deprimant asupra excitabilităţii, fiind denumite *factori stabilizatori ai membranei*. Prin mecanisme, care au fost analizate anterior, excesul interstiţial de calciu ionizat, precum şi deficitul de K^{+} stabilizează membrana neuronului, măresc potenţialul de repaus, micşorând excitabilitatea.

Anestezicele locale (novocaina, lidocaina etc.) reduc permeabilitatea membranelor pentru ioni şi excitabilitatea. Un efect similar au şi substanţele liposolubile (alcoolul, eterul, cloroformul), blocând canalele de Na^{+} şi dereglând procesul de generare a potenţialului de acţiune a membranei neuronale.

Reducerea excitabilităţii este provocată şi de substanţele ce dereglează procesul de repolarizare membranară (aconitina, batraxotoxina etc.)

Dioxidul de carbon la presiune mare (peste 40 mm Hg) micşorează excitabilitatea neuronală.

Numeroşi factori (infecţioşi, traumatici, metabolici, hemoragici etc.) lezează neuronii motori şi senzitivi din diferite segmente ale SN, realizând *sindromul neuronului motor central sau cel periferic*. Ca exemple de afecţiuni, care au la bază leziuni ale neuronilor motori, pot servi poliomielita anterioară acută

şi cronică, scleroza laterală amiotrofică, atrofia musculară infantilă, atrofia proximală ereditară neurogenă, paraplegia spastică, siringomielia.

Lezarea neuronilor motori se produce şi în cazul proceselor tumorale şi vasculare cu localizare în SNC, în hernii ale discurilor intervertebrale, mielite etc.

Lezarea neuronilor senzitivi de către diverşi agenţi etiologici realizează multiple sindroame, dintre care cele mai frecvent întâlnite sunt tabesul (sifilisul parenchimatos), Herpes Zoster (boală virotică produsă de virusul varicelo-zosterian, cu modificări inflamatorii ale ganglionilor rădăcinilor posterioare ale nervilor cranieni, care se manifestă clinic prin dureri şi tulburări de sensibilitate).

29.1.2. Dereglările transmiterii transsinaptice

Sinapsele reprezintă conexiuni specializate, prin care se transmit influenţe excitante sau inhibitoare de la neuron la neuron sau la altă celulă.

Sinapsa interneuronală este locul de contact funcţional între doi neuroni, care efectuează un prim triaj al informaţiilor. Prin intermediul ei, influxul nervos de la neuronul presinaptic induce excitaţia sau inhibiţia neuronului postsinaptic sau numai îi modulează excitabilitatea. Sosite prin fibrele presinaptice, impulsurile nervoase iniţiază răspunsurile propagate, apoi prin celula postsinaptică, transmiterea nefiind o simplă săritură a potenţialului de acţiune de la neuronul presinaptic la cel postsinaptic, ci un proces mult mai complex, datorită faptului că membrana postsinaptică este electic inexcitabilă. (Membrana postsinaptică este, de regulă, sensibilă numai la agenţi chimici (sinapsa chimică). S-a dovedit şi existenţa unor sinapse electrice, la nivelul cărora transmiterea impulsului presinaptic asupra membranei neuronului postsinaptic se efectuează printr-un curent de acţiune.

Sinapsa neuroefectoare, ca joncţiune funcţională între un neuron efector şi celulele organelor aneurale executoare (joncţiune neuro-musculară sau neuro-glandulară), constă din două componente: un versant presinaptic, care conduce impulsul nervos, şi un versant postsinaptic, care îl primeşte.

Microscopia electronică a demonstrat că, deşi butonul sinaptic (fibra terminală presinaptică) este aplicat pe membrana neuronului postsinaptic, nu există un contact fizic între cele două membrane, ultimele fiind separate printr-un spaţiu – *fanta sinaptică*, ce conţine o reţea filamentoasă intersinaptică şi lichid extracelular. Aceasta asigură adezivitatea celor două membrane, sugerând în acelaşi timp prezenţa unui sistem canalicular de legătură între teritoriul pre- şi postsinaptic, totodată, reprezentând o continuare a spaţiului interstiţial. Fanta sinaptică protejează eficient membrana postsinaptică de influenţa directă a depolarizării presinaptice.

Membrana, care delimitează butonul, este numită *membrană presinaptică*, iar cea a neuronului postsinaptic poartă denumirea de *membrană subsinaptică (postsinaptică)*. În

interiorul butonului presinaptic se conţin numeroase mitocondrii şi în medie 10000–15000 vezicule, care se mai numesc *sinaptozomi* şi care conţin stocate mici "pachete" de transmiţător chimic responsabil pentru transmiterea sinaptică. Sinapsa mai conţine mari concentraţii de enzime, implicate în procesul de sinteză, captare şi inactivare a mediatorului.

Există 6 categorii de sinapse interneuronale: axo-dendritice, axo-somatice, axo-axonale, dendrodendritice, dendrosomatice şi somatosomatice.

Prin intermediul transmiterii sinaptice, impulsul nervos presinaptic induce în membrana postsinaptică, datorită mediatorului specific eliberat, fie o depolarizare (excitaţie), fie o hiperpolarizare (inhibiţie), deosebindu-se astfel două tipuri funcţionale de sinapse: *excitatorii şi inhibitorii.*

Acţiunea excitatorie a sinapsei se manifestă consecutiv după eliberarea mediatorului specific al acestui tip de sinapse prin depolarizarea membranei postsinaptice şi declanşarea unui impuls în neuronul postsinaptic.

Transmisia sinaptică chimică este condiţionată de desfăşurarea concomitentă şi succesivă a unui ansamblu de procese biofizice şi biochimice neuronale schematizate astfel. Sub acţiunea unor enzime specifice în corpul neuronului presinaptic se sintetizează mediatorul chimic (neurotransmiţătorul) specific respectivului neuron. Mediatorul sintetizat este transportat prin axon şi depozitat în veziculele presinaptice, care migrează şi aderă la membrana presinaptică. În starea de repaus a neuronului presinaptic are loc eliberarea spontană şi continuă în fanta sinaptică a unei cantităţi foarte mici de mediator prin difuziune sau prin exocitoza unui număr foarte mic de vezicule sinaptice aderate anterior la membrana presinaptică. Aceste cantităţi mici de mediator produc variaţii locale neînsemnate ale potenţialului membranei postsinaptice, care nu ating valoarea critică şi nu declanşează excitaţia propagabilă a acesteia. La excitaţia neuronului presinaptic, influxul nervos ajunge la butonii axonali şi produce o bruscă creştere a permeabilităţii membranei presinaptice pentru Ca^{2+}. Concentraţia sporită de calciu conduce la aderarea la membrana presinaptică a unui număr mare de vezicule presinaptice, urmată de eliberarea rapidă prin exocitoză a unei cantităţi mari de mediator din vezicule în fanta sinaptică. Formarea în număr mare a complexelor mediator-receptor postsinaptic, în funcţie de tipul mediatorului şi receptorilor postsinaptici, produce fie depolarizare, fie hiperpolarizare locală cu efecte funcţionale excitatoare sau inhibitoare asupra celulei postsinaptice (potenţialele postsinsptice locale depolarizante sau hiperpolarizante, potenţial de acţiune sau frânarea generării lui în neuronii postsinaptici, contracţia sau relaxarea celulelor musculare, stimularea sau frânarea secreţiei celulelor executoare glandulare).

Influxurile nervoase presinaptice induc prin intermediul mediatorilor chimici trei tipuri de modificări ale potenţialului membranar de repaus ale celulelor postsinaptice: potenţialele postsinaptice locale hiperpolarizante, potenţiale depolarizante şi potenţiale postsinaptice de acţiune propagate.

Potenţialele postsinaptice locale hiperpolarizante (PPSH) reprezintă creşteri locale ale diferenţei de potenţial a membranei faţă de valoarea PRM. De regulă, PPSH reduc local excitabilitatea celulei (sporesc pragul de excitabilitate), de aceea mai sunt denumite potenţiale postsinaptice inhibitoare – IPSP. Un exemplu de mediator chimic generator de PPSH este GABA (acidul gamaaminobutiric); cuplarea lui cu receptorul postsinaptic măreşte conductanţa canalelor de clor.

Potențialele postsinaptice locale depolarizante (PPSD) reprezintă scăderi locale cu 10–40 mV ale diferenței de potențial a membranei față de valoarea PRM. PPSD sporesc local excitabilitatea celulei (scad pragul excitației propagabile), de aceea mai sunt denumite potențiale postsinaptice excitatoare (PPSE). Exemplu de mediator chimic generator de PPSD este acetilcolina.

Sinapsele generatoare de PPSD sunt numite sinapse depolarizante, iar cele generatoare de PPSH – sinapse hiperpolarizante.

Potențialele postsinaptice de acțiune propagate (PA) reprezintă o variație rapidă și de scurtă durată, de mare amplitudine (110–120 mV), a potențialului membranei manifestată prin depolarizarea acesteia, urmată de o polarizare în sens invers. Datorită duratei mici, PA se înregistrează grafic sub forma unui vârf (potențial de vârf). La sfârșitul PA conductanțele membranei pentru Na și K revin la valorile din starea de repaus.

În condițiile păstrării continuității anatomice a SN și a conexiunilor sale cu organele executoare, activitatea sa normală poate fi alterată de către factori, care afectează diversele procese biofizice și biochimice intraneuronale și transsinaptice, al căror ansamblu constituie substratul stărilor de excitație și inhibiție. Atât generarea transsinaptică a excitației, cât și generarea transsinaptică a inhibiției sunt consecințe ale stării de excitație propagată a neuronilor presinaptici, unii eliberând mediatori chimici sinaptici excitători – neuroni excitători – și alții eliberând mediatori chimici sinaptici inhibitori – neuroni inhibitori.

În timp ce starea de excitație postsinaptică se poate propaga ca influx nervos celulifug (PA propagat), starea de inhibiție postsinaptică nu se propagă celulifug ca influx nervos, ci frânează generarea și propagarea celulifugă a excitației.

Mediatorii și modulatorii chimici sinaptici

Termenul de mediator chimic sinaptic desemnează o substanță, care întrunește următoarele calități: este sintetizată de o anumită categorie de neuroni, depozitată în vezicule presinaptice ale acestora, eliberată rapid în mare cantitate din terminațiile presinaptice în fantele sinaptice, ca urmare a excitației neuronilor respectivi.

Mediatorul chimic este numit și neurotransmițător, deoarece prin intermediul lui se realizează transmiterea sau blocarea transmiterii influxului nervos de la o verigă la veriga următoare a arcurilor reflexe.

Calitatea de mediator chimic sinaptic este în prezent indubitabilă pentru acetilcolină (Ach), noradrenalină (NA sau norepinefrină), dopamină (DA), serotonină (5-HT), acidul gamaaminobutiric (AGAB) și glicină (GL).

În realitate există un număr mult mai mare de mediatori chimici sinaptici – acidul L-aspartic, L-glutamic, taurina, prolina, ß -alanina, histamina, substanța P și o serie de peptide bioactive (opioide endogene și peptide neurointestinale, ca gastrina și colecistokinina.

După eliberarea mediatorului în fanta sinaptică și interacțiunea cu receptorii de pe membrana postsinaptică, acțiunea mediatorului este întreruptă prin intermediul a două procese – recaptarea acestuia și reîntoarcerea în butonul sinaptic și degradarea chimică nemijlocit în fanta sinaptică prin acțiunea enzimelor specifice (acetilcolinesteraza, monoaminoxidaza, catecol-O-metiltransferaza).

Etiologia şi patogenia dereglărilor transmiterii transsinaptice

Dereglarea transmiterii sinaptice poate fi cauzată de acțiunea diferitor factori patogeni, atât exogeni, cât şi endogeni, la nivelul neuronilor presinaptici şi al structurilor postsinaptice ale organelor efectoare.

La nivelul neuronilor presinaptici pot fi afectate următoarele procese:

a) sinteza mediatorilor şi modulatorilor chimici (neurotransmițători şi neuromodulatori);

b) afectarea transportului transaxonal al mediatorului;

c) stocarea mediatorilor chimici;

d) eliberarea mediatorilor chimici;

e) recaptarea mediatorilor chimici.

La nivelul neuronilor postsinaptici pot fi afectate următoarele procese:

a) formarea complexului activ mediator receptor;

b) inactivarea mediatorului chimic.

Sinteza mediatorului chimic poate fi afectată de factorii care modifică fie concentrația precursorului mediatorului, fie activitatea enzimei (-elor) sintetizante.

Concentrația precursorului poate fi modificată prin:

a) creşterea aportului exogen de premediator (de exemplu, administrarea 5-hidroxitriptofanului, precursor al serotoninei, sporeşte incorporarea lui în neuronii serotoninergici şi consecutiv sinteza serotoninei; administrarea de L-dopa, precursor al dopaminei, măreşte incorporarea ei în neuronii dopaminergici şi consecutiv sinteza dopaminei;

b) administrarea substanțelor care stimulează sinteza premediatorilor (de ex., amantadina măreşte conversia tirozinei în DOPA, iar DOPA este precursorul direct al dopaminei şi indirect al noradrenalinei);

c) stimularea neuronală cu sporirea captării precursorilor (de ex., stimularea neuronilor colinergici favorizează captarea de către aceştia a colinei şi consecutiv sinteza acetilcolinei);

e) administrarea substanțelor care scad pătrunderea precursorului mediatorilor în neuroni, aşa-zisul efect de embargou (de ex., hemicolina are efect de embargou asupra colinei, limitând astfel sinteza acetilcolinei);

f) reducerea potențialului energenic, hipoxia provoacă tulburări în transmiterea transsinaptică prin supresia proceselor sinaptice energodependente.



Sinteza mediatorului necesită acțiunea enzimei sintetizatoare. Activitatea enzimei sintetizatoare de neuromediatori poate fi dereglată prin:

a) administrarea de acetilcolină halogenată sau a compuşilor stirilpiridinici (în acest caz se inhibă activitatea colinacetilazei şi consecutiv sinteza acetilcolinei);

b) administrarea alfa-metil-dopa reduce sinteza norepinefrinei din dopamină, transformându-se ea însăşi în alfa-metil-norepinefrină – transmiţător sinaptic fals fără activitate biologică;

c) scăderea activităţii sau deficitul glutamicodecarboxilazei, enzimei, care transformă acidul glutamic în AGAB (în coree).

d) sinteza acidului gama-aminobutiric poate fi deprimată de semicarbazidă, care blochează enzima respectivă sau de carenţa alimentară a piridoxinei, care este co-factorul acestei enzime.

Afectarea transportului transaxonal al mediatorului

Mediatorul sintetizat în corpul neuronului este transportat spre terminaţiunile nervoase prin microtubulii citoplasmatici formaţi dintr-o proteină specializată – tubulina. Anestezicele, enzimele proteolitice, colchicina etc. distrug aceste formaţiuni, deregleazӑ transportul transaxonal, reducând cantitatea de mediator în elementele presinaptice. De exemplu, hemocolina blochează transportul acetilcolinei spre terminaţiile nervoase şi prin aceasta tulbură transmiterea influenţelor nervoase în sinapsele colinergice.

Afectarea depozitării mediatorului în terminațiile nervoase

Mediatorii se păstrează în veziculele presinaptice în complex molecular cu ATP şi proteine specifice. Unele substanţe pot tulbura procesul depozitării mediatorului. Aşa, de exemplu, rezerpina împiedică depozitarea norepinefrinei şi serotoninei în veziculele presinaptice, iar beta-bungarotoxina alterează transmiterea sinaptică chimică prin blocarea procesului de formare a veziculelor sinaptice.

Afectarea eliberării mediatorului chimic

În unele cazuri, deşi veziculele sinaptice sunt normale şi membrana postsinaptică este sensibilă la mediatorii chimici aplicaţi local ionoforetic, transmiterea sinaptică este afectată. Aceasta are loc în următoarele situaţii:

a) la creşterea concentraţiei ionilor de magneziu sau la acţiunea toxinei botulinice are loc blocarea mecanismului de eliberare a acetilcolinei în sinapsa neuro-musculară;

b) în sindroamele miastenice paraneoplazice (Eaton-Lambert), de asemenea, intervine un deficit de eliberare a acetilcolinei;

c) imipramina şi amitriptilina reduc eliberarea spontană a norepinefrinei, aceasta, acumulându-se în vezicule sinaptice, exercită efecte antidepresive;

d) guanetidina blochează eliberarea norepinefrinei la nivelul terminaţiilor axonale, datorită cărui fapt se foloseşte în calitate de remediu antihipertensiv.

Afectarea procesului de formare a complexului activ mediator-receptor

Substanţele, care au această acţiune, fac membrana postsinaptică insensibilă la mediatorii chimici eliberaţi de influxurile nervoase sau aplicaţi local ionoforetic. În aceste cazuri, potenţialul de repaus de membrană rămâne normal.

Există două tipuri de receptori acetilcolinici: nicotinici (aparţin neuronilor ganglionilor vegetativi şi muşchilor striaţi) şi muscarinici (aparţin muşchilor netezi, miocardului şi glandelor).

Astfel, d-tubocurarina blochează reversibil receptorii acetilcolinici nicotinici ai plăcii neuromusculare, bromura de decametoniu şi succinilcolina sunt agenţi blocanţi de lungă durată ai acestor receptori, iar atropina blochează receptorii muscarinici ai muşchilor netezi.

Fenoxibenzamina blochează alfareceptorii, iar propranololul – ß-receptorii noradrenergici.

Derivaţii fenotiazinici şi buterofenonici blocează receptorii dopaminici, care aparţin numai unor neuroni centrali suprasegmentari. Acest blocaj provoacă sindroame extrapiramidale parkinsoniene medicamentoase.

Stricnina blochează ß-receptorii pentru glicină şi respectiv inhibiţia postsinaptică.

În miastenie se produce un blocaj al receptorilor acetilcolinici ai muşchilor striaţi prin autoanticorpi (blocaj postsinaptic).

Dereglarea funcţionării mecanismelor postsinaptice se exprimă fie prin abolirea acestora, fie prin potenţarea lor.

Atenuarea sau lipsa efectului la acțiunea mediatorului asupra neuronului postsinaptic poate fi determinată de micşorarea afinității acestuia față de receptorii specifici la acțiunea antagoniştilor sau a blocatorilor receptorilor, la formarea anticorpilor contra receptorilor, ceea ce modifică afinitatea lor şi anihilează efectele mediatorului (de ex., în miastenie receptorii acetilcolinergici sunt blocați de anticorpi specifici, ce determină dereglări în transmiterea neuromusculară, până chiar şi blocul neuromuscular). Receptorul postsinaptic poate fi blocat (ecranat) de către membrana deteriorată sau modificată sub influența proceselor patologice (potențarea peroxidării lipidice în membrană).

Amplificarea efectului mediatorului are loc la mărirea afinității, sensitizarea receptorilor, mărirea numărului lor. De exemplu, o deaferentare parțială a neuronilor sau a fibrelor musculare conduce la mărirea numărului receptorilor postsinaptici.

Există substanţe farmacologice activatoare ale receptorilor postsinaptici (sinaptomimetice), care prin fixare pe receptorii postsinaptici mimează efectele transmițătorilor fiziologici. Astfel, nicotina are efect colinomimetic pe receptorii muşchilor striați şi ai neuronilor vegetativi ganglionari, metacolina are efect colinomimetic pe receptorii muşchilor netezi, cordului şi glandelor. Fenilefrina are efect noradrenalinomimetic pe alfa-receptorii noradrenalinici, iar izoproterenolul are efect noradrenalinomimetic pe beta-receptorii noradrenalinici.

Afectarea procesului inactivării mediatorului chimic

Diverşi agenți blochează enzimele inactivatoare ale mediatorului, încetinind sau făcând imposibilă disocierea complexului transmițător-receptor, prelungind acțiunea mediatorului şi efectul fiziologic al acestuia.

Astfel, antiacetilcolinesterazicele (ezerina, neostigmina, compuşii fosforo-organici) blochează reversibil colinesteraza şi prin aceasta descompunerea acetilcolinei. Antimonoaminoxidazele (pargilina, nialamida, tranilcipromina, iproniazida, izocarboxazida etc.) blochează monoaminooxidaza, enzima inactivantă a NA, dopaminei şi serotoninei. Gabatransaminaza (GABAT; enzima inactivantă a AGAB) este blocată de către acidul valproic (dipropilacetic) şi de către vinil-AGAB. Datorită proprietății de a mări concentrația AGAB în structurile cerebrale, acidul valproic este utilizat cu succes ca medicament antiepileptic.

Dereglarea activității autoreceptorilor localizați pe butonul sinaptic, care are un rol reglator important de feed-back în procesul transmiterii transinaptice (în caz de eliminare excesivă a mediatorului, semnalele transmise de pe autoreceptori inhibă secreţia acestuia şi invers). Astfel, potenţarea efectului dopaminei (DA) pe DA-autoreceptori facilitează eliminarea dopaminei.

29.2. Dereglările funcţiei recepţiei senzitive. Tulburările sensibilității

Sensibilitatea reprezintă o caracteristică de bază a materiei vii, care permite o „echilibrare" activă a ei cu mediul înconjurător şi o adaptare cât mai adecvată la noile cerinţe. Prin senzaţie se subînţelege recunoaşterea conştientă a unui stimul, ce acţionează asupra organismului. Senzaţia poate fi considerată ca un proces elementar; percepţia este un proces, care include compararea, diferenţierea şi integrarea câtorva senzaţii.

Sistemul nervos în ansamblu poate fi considerat ca fiind format dintr-un sistem de „intrare" (input) a informaţiei, reprezentat de către *receptorii senzoriali*, dintr-un sistem de „transmitere" reprezentat prin fibrele nervoase, dintr-un sistem de „prelucrare"(complexele neuronale din sistemul nervos periferic şi central) şi un sistem de „ieşire" (output) şi distribuţie a mesajului spre organele efectoare.

Informaţiile referitoare la mediul ambiant SNC le recepţionează prin intermediul organelor de simţ (analizatorilor), specializate în perceperea şi prelucrarea excitaţiilor, precum şi în formarea senzaţiilor.

Structura analizatorului include:

- porţiunea periferică alcătuită din receptori, care intră în contact direct cu agentul excitator;
- calea de conducere a excitaţiei de la periferie spre scoarţa cerebrală;
- veriga centrală reprezentată de o zonă de proiecţie a impulsurilor nervoase în scoarţa cerebrală.

Elementele morfofuncţionale ale analizatorului sunt:

1) receptorul; 2) primul neuron senzitiv situat în afara SNC (de regulă, în ganglii); 3) al doilea neuron situat în măduva spinării, în bulbul rahidian sau mezencefal; 4) al treilea neuron situat în talamus sau în corpul genuculat; 5) al patrulea neuron se află în scoarţa cerebrală.

Receptorii sunt celule nervoase specializate sau structuri celulare aneurale, care transformă informaţia conţinută în diverşi stimuli ai mediului în impulsuri nervoase, codificate în frecvenţă. Proprietatea de a traduce diverşi stimuli în impulsuri nervoase este comună tuturor neuronilor, dar receptorii sunt activaţi de modificări specifice, cu alte cuvinte, ei descarcă impulsurile nervoase la intensităţi-prag mai mici ale stimulilor adecvaţi (Ca şi orice neuron, receptorii pot descărca impulsuri şi la stimuli neadecvaţi, însă numai în cazul dacă intensitatea acestora este excesiv de mare.).

În funcţie de localizare şi natura excitantului, receptorii pot fi clasificaţi în extero-, proprio-, interoceptori.

Exteroceptorii reprezintă structuri specializate şi includ mecanoreceptorii, care percep contactul, durerea, poziţia corpului, sunetul, fotoreceptorii, care informează asupra cantităţii de lumină şi a culorilor; chemoreceptorii, care percep compoziţia chimică a mediilor şi termoreceptori.

Proprioceptorii fac parte exclusiv din clasa mecanoreceptorilor şi se implică în reglarea funcţiilor motorii ale organismului, semnalizând velocitatea, tensiunea şi gradul de scurtare a muşchului.

Interoceptorii (visceroceptorii) sunt specifici doar pentru sistemul nervos vegetativ, având proprietatea de a iniţia procese generatoare de senzaţii specifice, precum şi de a regla funcţiile vegetative ale organismului.

Nociceptorii detectează stimulii potenţial nocivi, ce pot provoca modificări grave biochimice, funcţionale sau morfologice în ţesutul respectiv (nociceptori mecanosenzitivi, termosenzitivi, chemosenzitivi).

Activitatea de răspuns a receptorului la acţiunea stimulentului asupra receptorului include depolarizarea membranei receptorului, apariţia şi dezvoltarea potenţialului receptor, apariţia curenţilor generatori, care, răspândindu-se spre partea centrală a receptorului, provoacă potenţialul generator.

Căile de conducere a sensibilităţii senzitivo-senzoriale. Potenţialele de acţiune senzitivo-senzoriale sunt preluate de la nivelul receptorilor de către dendritele primului neuron senzitiv, situat, de obicei, în afara axului cerebro-spinal.

Neuronii senzitivi constituie „ calea finală comună", care transmite în SNC informaţia sub forma unor potenţiale de acţiune (impulsuri nervoase). Axonii neuronilor senzitivi extranevraxiali, cu sediul fie în ganglionii spinali de pe rădăcina posterioară a nervilor spinali sau în omologii lor de pe traseul nervilor cranieni, pătrund în nevrax. Cea mai mare parte a fibrelor groase (A-beta) intră în cordonul posterior, formând *sistemul cordoanelor posterioare.* Fibrele senzitive mai subţiri (A-delta şi C) ca, de altfel, şi colateralele fibrelor groase, fac sinapsa cu deutoneuronul din cornul posterior, iar axonii acestor neuroni dau naştere căilor *spino-talamice antero-laterale.*

Pe calea sistemului cordoanelor posterioare, prin fasciculele ascendente ale lui **Goll** şi **Burdach** se transmit doar informaţii mecano-receptive, pe când sistemul spino-talamic transmite un evantai larg de informaţii somestezice (tact difuz, cald, rece, durere). Prin cordoanele posterioare informaţia se propagă spre bulbul rahidian, unde este localizat al doilea neuron senzitiv, axonul căruia, după ce se încrucişează la scurtă distanţă de la emergenţă, se îndreaptă spre talamus pe calea lemniscului median, terminându-se în nucleul ventro-bazal. Astfel, al treilea neuron al căilor exteroceptive se află în complexul ventro-bazal al talamusului, iar axonul său proiectează în cortexul somato-senzitiv ipsilateral.

Segmentul final al *sistemului cordoanelor posterioare* este situat în lobul parietal (*sulcus centralis)*, în aşa-numitele *arii somato-senzitive primară* şi *secundară.*

Sistemul cordoanelor posterioare conduce sensibilitatea proprioceptivă şi tactilă bine discriminată (epicritică), care necesită o evaluare şi localizare precisă, precum şi o interesare mai redusă a afectivităţii.

Sistemul cordoanelor antero-laterale, sau tractul spino-talamic, conduce semnale, care nu fac localizări precise şi nici viteze mari de conducere. Pe aceste căi sunt conduse: informaţiile nociceptive, excitaţiile termice, senzaţiile de contact brusc, presiune, prurit şi cele sexuale.

Calea spino-talamică este constituită din trei neuroni. Protoneuronul este localizat în ganglionul spinal, anexat rădăcinii posterioare. Axonul scurt pătrunde în coarnele posterioare şi face sinapsa cu deutoneuronul mai ales în substanţa gelatinoasă, situată în vârful coarnelor posterioare, unde emit colaterale şi fibrele nervoase ale fasciculelor Goll şi Burdach. Fibrele celui de al doilea neuron, după ce se încrucişează, formează fasciculele spino-talamic lateral (dorsal) şi ventral. Cele două fascicule trec prin trunchiul cerebral, lateral faţă de lemniscul medial, şi dau naştere la colaterale, care ajung în formaţia reticulară mezencefalică. Prin colaterale sunt difuzate impulsuri ce contribuie la menţinerea stării de veghe a scoarţei cerebrale şi la păstrarea tonusului muscular.

Fasciculul spino-talamic se termină în nucleul ventro-postero-lateral al talamusului lângă fasciculul Goll şi Burdach, precum şi în nucleii nespecifici ai liniei mediane şi în nucleii intralaminari. Prelungirile corticale ale celui de al treilea neuron talamic ajung în girusul postcentral (parietala ascendentă).

Sensibilitatea interoceptivă este asigurată de receptorii viscerali şi căile senzitive vegetative *spino-reticulo-talamo-corticale.* Calea aferentă vegetativă urcă de-a lungul substanţei cenuşii periependimice, traversând releele polineuronale ale acesteia, până în formaţiunea reticulară a trunchiului cerebral de unde ajunge la nucleii reticulaţi talamici şi proiectează difuz mesajele interoceptive pe întreaga suprafaţă a scoarţei cerebrale.

Informaţiile kinestezice de dublă origine (articulară şi musculo-tendinoasă) sunt propagate de-a lungul axului cerebrospinal pe două căi: *calea lemniscală rapidă* a sensibilităţii superficiale tactile şi profunde proprioceptive conştiente şi *calea extralemniscală lentă* a sensibilităţii proprioceptive inconştiente.

Prin eferenţele sale extrapiramidale subcorticale şi corticale, informaţiile miokinetice sunt preluate de sisteme reglatoare ale activităţii tonice musculare, ajungând în zona de proiecţie corticală precentrală datorită vitezei mari de conducere, o dată cu sensibilitatea proprioreceptivă conştientă.

Structura specifică, prin care se realizează orice legătură integrativă nervoasă, este *arcul reflex*, iar actul integrator respectiv este numit *act reflex* sau pur şi simplu *reflex*.

Clasificarea sensibilităţii

Ca tipuri de sensibilitate este descrisă *sensibilitatea generală (somestezică)*, care caracterizează toate structurile corpului omenesc şi *sensibilitatea specifică*, ce corelează cu activitatea anumitelor organe (vedere, auz, gust, miros).

Sensibilitatea generală include:

- sensibilitatea *exteroceptivă* (superficială), care are receptori situaţi în ţesuturi şi mucoasele superficiale şi care include sensibilitatea tactilă, termică şi dureroasă;

- sensibilitatea *proprioceptivă* (profundă) cu receptorii în articulaţii, tendoane, muşchi şi care include sensibilitatea artokinetică, barestezică şi vibratorie;

- sensibilitatea *interoceptivă* (viscerală), iniţiată în receptorii viscerali.

Mai există o clasificare a sensibilităţii după Head, care utilizează trei criterii, şi anume: criteriul fiziologic, biologic şi anatomic. Conform acestei clasificări, deosebim:

- sensibilitatea *protopatică*, veche din punct de vedere filogenetic, prin care se transmit aferențele dureroase, termice, tactile nediscriminate, având un amplu ecou afectiv;

- sensibilitatea *epicritică*, nouă din punct de vedere filogenetic, care se referă la sensibilitatea tactilă (include sensibilitatea elementară și discriminarea tactilă), sensibilitatea artrokinetică (include statestezia sau poziția și kinestezia sau deplasarea în spațiu a unui segment corporal), sensibilitatea vibratorie și sensibilitatea barestezică.

Etiologia și patogenia dereglărilor sensibilității

Dintre factorii etiologici fac parte *factorii exogeni* (mecanici, fizici, chimici, antigenici, biologici, psihogeni) și *factorii endogeni* (dereglări hemocirculatorii, respiratorii, hipoxice, tumori, dishomeostazii metabolice, malformații congenitale).

În *patogenia* dereglărilor sensibilității somato-senzoriale sunt recunoscute trei mecanisme de bază corespunzătoare nivelului organizării analizatorului: mecanismul receptoral, al căilor de conducere și cel central.

Mecanismul receptoral este determinat de perturbările caracteristicilor pragale, precum și de numărul și densitatea repartizării receptorilor. Excitarea receptorilor depinde de caracterul și durata acțiunii excitantului, care determină posibilitatea adaptării lor și, prin urmare, micșorarea sensibilității.

Dereglările somato-senzoriale, determinate de reducerea numărului sau (și) a sensibilității receptorilor (desensitizare), sau sporirea sensibilității acestora (sensitizare), survin în cazul perturbării intensității proceselor de sinteză sau al destrucției receptorilor.

Mecanismul căilor de conducere este determinat de afecțiunile la diferit nivel al căilor de transmitere a recepției somato-senzitive, incluzând nervii periferici, rădăcinile posterioare, măduva spinării.

Pierderea sensibilității prin întreruperea unui nerv periferic sau a unei rădăcini posterioare afectează toate tipurile de sensibilitate.

În tabesul dorsal, care reprezintă o fibroză sifilitică a rădăcinilor posterioare, are loc compresia rădăcinii, sunt distruse, în primul rând, fibrele mielinice și se instalează o scleroză a cordoanelor posterioare ale măduvei spinării întâlnite și în anemia pernicioasă. Tabesul scoate din funcție sensibilitatea profundă conștientă, dispar reflexele osteotendinoase, mușchii devin hipotonici. Fiind compromisă și sensibilitatea tactilă bine discriminată, bolnavii nu pot detecta direcția și viteza de deplasare a unui stimul pe suprafața tegumentară. Sensibilitatea termică și dureroasă se păstrează, devine chiar exagerată, deseori cu apariția unor dureri spontane.

Degenerarea cordoanelor dorsale survine şi în diabetul zaharat netratat, precum şi în anemia pernicioasă. Pierderea progresivă a percepţiei stimulului vibrator constituie un semn precoce al degenerării.

Căile dorsale pot fi întrerupte şi în urma compresiunilor tumorale.

Dispariţia sensibilităţii dureroase, termice, tactile nediscriminate şi păstrarea celei profunde conştiente se constată în *siringomielie,* boală în care se formează cavităţi în interiorul coarnelor dorsale, ce se întind în direcţie ventrală şi distrug fasciculele spino-talamice.

O tulburare a sensibilităţii se produce şi în *hemisecţionarea măduvei spinării,* apărută accidental. Sub nivelul leziunii ipsilateral se instalează o paralizie musculară, fiind abolită şi sensibilitatea profundă conştientă, iar de partea opusă lipseşte sensibilitatea tactilă nediscriminată, termică şi dureroasă. Fenomenele descrise alcătuiesc *sindromul lui Brown Sequart.*

Mecanismul central al dereglărilor de sensibilitate este determinat de afectarea structurilor corespunzătoare ale talamusului şi ale scoarţei cerebrale.

Afecţiunea *talamusului* se manifestă prin abolirea sau diminuarea tuturor tipurilor de sensibilitate (hemianestezie). În urma pierderii sensibilităţii proprioceptive, survine *ataxia senzitivă contralaterală.* Sunt tipice şi *durerile talamice* desemnate în jumătatea corpului opusă locului afecţiunii.

Afecţiunile *scoarţei cerebrale* provoacă diminuarea sau abolirea tuturor tipurilor de sensibilitate în partea contralaterală a corpului. *Sindromul senzitiv cortical* (parietal) este caracterizat prin tulburări, care interesează îndeosebi “sensibilitatea sintetică şi discriminatorie“ de partea contralaterală, bolnavii fiind incapabili de a recunoaşte prin tact obiectele (*astenognozie)* sau a discrimina două excitaţii simultane în puncte situate simetric în ambele jumătăţi ale corpului.

Lezarea *circumvoluţiunii postcentrale a cortexului cerebral* la maimuţe provoacă tulburări senzitive pe partea contralaterală a corpului. La om, afecţiunea izolată a circumvoluţiei postcentrale se înregistrează foarte rar. De exemplu, chirurgii uneori înlătură o parte din această circumvoluţie pentru a trata epilepsia de origine corticală. În acest caz se pierde sesizarea poziţiei membrelor în spaţiu, capacitatea de a determina prin pipăit forma obiectelor, dimensiunile şi masa lor, caracterul suprafeţei (netedă sau nu, etc.), se pierde sensibilitatea discriminativă.

Lezarea lobului parietal al encefalului, care exercită funcţiile integrative de ordin suprem al sensibilităţii şi asigură perceperea conştientă a lumii înconjurătoare şi capacitatea de a se orienta în spaţiu, conduce la dezvoltarea unui complex de tulburări numit *amorfosinteză.* La om (dreptaci) amorfosinteza apare după extirparea cortexului emisferei drepte a encefalului. În acest caz se pierde închipuirea despre amplasarea spaţială a părţilor corpului de pe jumătatea opusă. Omul nu e în stare să îmbrace hainele sau să le aranjeze în partea stângă, nu poate bărbieri jumătatea stângă a feţei sau să-şi pieptene coafura în partea stângă. Mai mult decât atât, el poate să nege prezenţa jumătăţii stângi a corpului şi să nu observe unele procese în această regiune, de exemplu, hemiplegia însoţitoare, păstrând totodată capacitatea de a cunoaşte părţile corpului şi de a le numi.

În cazul afectării lobului parietal din partea stânga (deci în emisfera dominantă), la amorfosinteză se adaugă *agnozia* – incapacitatea de a recunoaşte părţile corpului, obiectele, imaginile lor şi amplasarea spaţială.

Tipurile dereglărilor de sensibilitate

Modificarea *pragului de recepţie* conduce la diferite dereglări de sensibilitate:

- *hiperestezia* – reprezintă amplificarea sensibilităţii şi se întâlneşte doar în cauzalgie sau în unele sindroame talamice, în care toate modalităţile senzitive se integrează în mod exagerat în durere;
- *hipoestezia* – reprezintă diminuarea sensibilităţii cutanate la stimuli specifici (presiunea, atingerea uşoară, căldura sau frigul);
- *anestezia* – absenţa totală a sensibilităţii cutanate la aceiaşi stimuli şi în plus la înţepătură;
- *hipoalgezia* – pierderea percepţiei dureroase;
- *hiperalgezia* – reprezintă un răspuns exagerat la un stimul dureros;
- *alodinia* – descrie situaţia în care un stimul ordinar nedureros este perceput ca cel dureros, chiar atroce;
- *hiperpatia* – reprezintă micşorarea pragului de recepţie;
- *dizestezia* – perceperea excitaţiilor de căldură printr-o senzaţie de rece şi invers;
- *poliestezia* – o singură senzaţie algică înglobează multiple senzaţii – excitaţii;

- *parestezia* – senzaţii anormale, percepute sub forma de amorţeli, înţepături, furnicături etc.;

- *algia talamică* – o durere cu un caracter special, spontană, însoţită de hiperpatie, ce se intensifică la orice excitaţie în jumătatea corpului opusă leziunii;

- *algia fantomă* – durere în membrele amputate, ce survin în legătură cu excitarea talamusului optic;

- *cauzalgia* – dureri difuze vegetative fără a le cunoaşte cauza;

- *ahilognozia* – imposibilitatea de a recunoaşte caracteristicile materialului din care este constituit obiectul;

- *amorfognozia* – incapacitatea de a recunoaşte mărimea, forma şi caracteristicile spaţiale ale obiectului;

- *afazia tactilă* – incapacitatea de recunoaştere a obiectelor prin incapacitatea denumirii lor;

- *astereognozie congenitală* ("mână virgină") – reprezintă astereognozie prin inexperienţă, ca rezultat al unui defect perinatal al emisferei.

Tulburările sensibilităţii profunde, provenind din fusurile musculare, tendoane şi articulaţii, necesită o explicaţie specială. În mod normal, aceste aferenţe vehiculează sensibilitatea proprioceptivă (sensul de poziţie) şi conştiinţa, în orice clipă a stării de contracţie musculară. Denervarea unui număr semnificativ din aceste structuri stă la originea tulburărilor de echilibru şi a dificultăţii efectuării mişcărilor fine, ca şi a instabilităţii mersului, ansamblul acestor simptome constituind *ataxia senzitivă.*

În cazurile cele mai severe de dezaferentare, ce ating sensibilitatea profundă, pacientul nu poate să meargă, nu poate rămâne în ortostaţiune fără ajutor şi nici să se aşeze fără sprijin.

Sensibilitatea vibratorie se presupune a fi condusă prin cordoanele posterioare.

În unele condiţii, datorită acţiunii specifice nocive a vibraţiilor, pragul pentru stimulii vibratori devine foarte scăzut, iar tulburarea se încadrează în *boala de vibraţie,* ce reprezintă una din numeroasele forme ale fenomenului Raynaud, denumită şi boala "degetelor albe".

Sub influenţa îndelungată a vibraţiilor se produce o supraexcitaţie a centrilor nervoşi (medulari şi supramedulari), urmată de alterări funcţionale vasculare, nervoase, organice. Manifestările clinice constau în paloarea zonelor interesate

(cel mai frecvent degetele membrelor, urechile, nasul) însoţită de parestezii şi dureri, mialgii, nevralgii, etc.). Se constată, de asemenea, exagerarea sensibilităţii dureroase şi termice, precum şi a celei tactile. Uneori sunt prezente şi tulburări trofice în segmentele afectate, leziuni osteoarticulare şi ale tendoanelor.

Tulburările *sensibilităţii termice* constau în diminuarea până la abolirea acestei sensibilităţi.

Sensibilitatea tactilă poate fi exagerată (hiperestezie) sau diminuată (hipoestezie) şi se constată în cele mai diverse afecţiuni: *sindroamele senzitive radiculare*, caracterizate prin leziuni ale rădăcinii posterioare, *sindromul de cordon posterior (tabes)*, caracterizat prin pierderea sensibilităţii epicritice a părţii lezate şi a sensibilităţii profunde (mioartrokinetice şi vibratoare), *sindromul de hemisecţiune medulară, care* desemnează tulburări discrete ale sensibilităţii tactile de partea opusă leziunii, *sindromul de secţiune completă medulară,* ce determină o anestezie globală, inclusiv tactilă, *sindroamele senzitive ale trunchiului cerebral*, în special, cele cu leziuni bulbare mediane şi pedunculare, care se caracterizează prin tulburări de sensibilitate cu disociere de tip tabetic.

Pierderea sensibilităţii proprioceptive conduce la ataxie senzitivă.

Compresia unui nerv periferic sau, în particular, a unei rădăcini dorsale, poate provoca parestezii şi durere în teritoriul de distribuţie a fibrelor senzitive. Durerea cu caracter de arsură poate proveni din leziuni ale tractului spinotalamic din măduva spinării şi trunchiul cerebral, iar durerea asemănătoare, şi chiar mai persistentă, cu disestezie, sau modificarea neplăcută a senzaţiei tactile la stimulare, provine din leziuni talamice. Durerea din leziunile corticale este, de obicei, episodică şi prezintă un simptom al epilepsiei focale senzitive.

29.3. Dereglările funcţiei motorii a sistemului nervos central

Mişcarea voluntară constituie produsul final al activităţii generate la nivelul structurilor de elaborare şi control al SNC, ca urmare a informaţiilor parvenite din mediu. Cu alte cuvinte, sistemul motor cortical traduce senzaţia, gândirea şi emoţia în mişcare.

Există un adevărat „sistem motor" segmentar şi suprasegmentar, organizat în mai multe etaje: etajul medular, etajul trunchiului cerebral şi etajul cortical. Acest sistem implică un ax longitudinal cerebro-spinal, ce se întinde de la nivelul cortexului până la motoneuronul medular (*fasciculul piramidal*), care este influenţat de circuitele colaterale (formaţia reticulară, nucleii extrapiramidali, cerebel şi fasciculele, ce conectează aceste structuri).

Axul cerebro-spinal se caracterizează prin sistemul său de conducere periferică senzitivo-motorie, ataşat structurilor receptoare (kinestezice), pe de o parte, şi efectoare (musculare), pe de alta.

Sistemul motor segmentar efectuează reflexe spinale, care prezintă următoarele caracteristici esenţiale: caracter involuntar, necondiţionat, sunt rapide şi utilizează arcuri reflexe performante, servind scopuri de protejare a organismului prin îndepărtare de sursa de disconfort.

Centrii motori. Neuronii coarnelor anterioare deţin rolul ***centrilor motori medulari***, la nivelul cărora se produce integrarea căilor motorii piramidale şi extrapiramidale. Morfologic şi funcţional, aceşti neuroni se divizează în trei tipuri: *alfa, gama şi celule Renchaw.*

Motoneuronii-α, amplasaţi în coarnele anterioare ale măduvei spinării, care suscită direct contracţiile muşchilor, transmiţând impulsuri la periferie prin calea spino-musculară, sunt excitaţi de impulsurile aferente vehiculate prin fibrele neuronilor senzitivi.

Funcţia motoneuronilor este reglată şi de numeroase impulsuri, ce vin prin căile conductoare ale măduvei spinării de la diferite segmente ale trunchiului cerebral, cerebel, ganglionii bazali şi cortexul cerebral cu funcţie de control motor suprem.

Aceste mecanisme reglatorii exercită funcţii inhibitorii asupra motoneuronilor-α din măduva spinării prin controlul gradului de excitabilitate şi al numărului de neuroni excitaţi, prin includerea sistemului fusului motor cu influenţe piramidale şi extrapiramidale, reglat de către celulele *gama*, cât şi prin mecanisme segmentare prin intermediul celulelor Renshaw, care local exercită o acţiune inhibitoare asupra motoneuronilor, fiind activate de impulsurile care vin direct de la neuronii motori din coarnele anterioare, prin intermediul mecanismului legăturii inverse (*feed-back*).

Aferenţele prin coarnele posterioare orientează impulsurile nervoase spre măduva spinării şi excită motoneuronii-α, care la rândul lor pot condiţiona contracţia tonică a fibrelor musculare extrafuzale. Pentru evitarea supraextinderii fibrelor musculare condiţionate de impulsurile ce vin de la neuronii motori α, receptorul Golgi din tendoanele muşchilor se exercită şi transmite impulsuri de inhibiţie spre motoneuronii-α.

Astfel, *măduva spinării* îndeplineşte rolul de centru reflex şi de integrare a aferenţelor somato-vegetative, la nivelul căreia se includ majoritatea *arcurilor reflexe,* care constituie substratul material al desfăşurării actului reflex. Ea este sediul căii finale a sistemelor piramidale şi extrapiramidale conectate la reţeaua motorie periferică a neuronilor alfa şi gama. Prin intermediul cuplului neuronal *alfa-gama* este asigurată adaptarea continuă a tonusului bazal, postural şi de expresie, ce permite declanşarea, menţinerea şi finalizarea actelor motorii reflexe.

Paralel cu motoneuronii medulari, coexistă şi *neuroni intercalari,* de asociaţie. Datorită modalităţilor de terminare a neuronilor senzitivi şi a existenţei în măduvă a neuronilor intercalari, reacţiile motorii medulare capătă anumite particularităţi:

a) impulsurile senzitive se pot propaga la mai multe metamere, datorită ramificării în măduvă a axonilor protoneuronului sau a neuronilor intercalari, ceea ce explică fenomenul de *divergenţă.* Tot în măduva spinării se produce fenomenul de *convergenţă* (pe unul şi acelaşi motoneuron din coarnele anterioare fac sinapsa prelungirile mai multor neuroni);

b) uneori reacţia de răspuns este de durată mai lungă decât timpul aplicării stimulului, ce se datorează fenomenului de *postdescărcare*, indus de către circuitele reverberante, în care informaţia circulă şi recirculă în sistem de lanţ închis.

Dintre reacţiile de răspuns motorii medulare fac parte reflexele *miostatice* şi de *flexiune.* Reflexele miostatice, numite şi proprioceptive, sunt declanşate de întinderea musculară. Receptorii, care iniţiază reflexele miostatice, sunt fusurile neuromusculare şi corpusculii tendinoşi Golgi.

Reflexele de *flexiune* (exteroceptive) sau nociceptive sunt declanşate de stimulii dureroşi aplicaţi pe piele, pe ţesutul subcutanat şi muşchi. Spre deosebire de reflexele miostatice, cele de flexiune sunt multisinaptice.

Sistemul trunchiului cerebral constituie un centru prespinal de integrare a multiplelor semnale, ce vin de la centrii superiori spre măduvă şi substanţa reticulară. Aici converg aferenţele şi eferenţele parvenite de la măduvă, cortex, ganglionii bazali şi cerebel. Acest sistem este sediul multiplelor reflexe: de deglutiţie, masticator, de sugere, de clipire, cornean, oculo-cefalogir, pupilar, auditiv, postural, de redresare şi statokinetice. Prin conexiunile sale cu formaţia reticulară, trunchiul cerebral intervine în reactivitatea tonică posturală prin componentele sale activatoare şi inhibitoare legate, în acelaşi timp, de starea de „ veghe sau somn".

Cerebelul este interconectat la toate etajele, funcţionând ca un element coordonator sumator. Participă la diverse activităţi motorii: de postură şi echilibru, activitate tonică şi de coordonare a mişcărilor. Cerebelul deţine următoarele funcţii motorii:

- *de „amortizare"* (excită sau deprimă activitatea motorie a cortexului, adaptând astfel puterea, durata şi amplitudinea mişcărilor musculare în funcţie de actul care urmează să fie realizat);

- *de previziune* (se explică prin facultatea de a prevede poziţia diferitelor părţi ale corpului în fiecare moment al mişcării);

- *de echilibrare* (constă în menţinerea poziţiei verticale a corpului împotriva forţei de gravitaţie).

Spre deosebire de cortexul motor, care trimite mesaje directe la măduvă prin căi specializate ale sistemelor piramidal şi extrapiramidal, o particularitate specifică a intervenirii cerebelului în actul motor constă în formarea multiplelor conexiuni cu structurile intermediare, pe care le modulează (formaţia reticulară, cortexul cerebral etc.).

Cortexul motor „prezidează" întreg sistemul motor, fiind sediul mişcărilor voluntare precise şi fine (motricitatea ideokinetică), cât şi al celor semivoluntare sau automate (reflexe şi posturale – motricitatea holocinetică). El îşi extinde teritoriul de acţiune prin intermediul următoarelor tipuri de arii:

- *aria motricităţii voluntare* situate la nivelul lobului frontal ascendent şi lobului paracentral; constituie principala reprezentare motorie corticală şi se consideră practic originea principală a fasciculului piramidal. La nivelul ei se proiectează predominant partea opusă a corpului şi membrelor, cu excepţia extremităţii cefalice;

- *ariile motricităţii semivoluntare sau automate* (holocinetică):

a) *secundară* – deţine conexiuni cu nucleii bazali şi formaţia reticulară mezencefalică, asigurând gestul voluntar precis;

b) suplimentară – intervine în motricitatea holocinetică legată de mişcările asociate ale muşchilor trunchiului, ai membrelor. Prin intermediul mecanismelor independente de cortexul motor primar, contribuie şi la activitatea motorie contralaterală;

c) inhibitorie – este antrenată în conexiunile cu nucleii bazali şi ai formaţiei reticulare talamice în întreţinerea inhibiţiei motorii, care are drept scop modelarea mişcărilor;

d) oculomotorie – este responsabilă de mişcările conjugate ale capului şi ochilor.

- *ariile de coordonare cortico-cerebeloase* reprezintă originea fasciculelor frontal şi temporo-pontic, implicate în coordonarea dinamică a activităţii motorii;

e) *ariile psihomotorii* sunt situate în regiunea prefrontală şi includ principalii centri ai elaborării mişcării, constituind totodată mediul fenomenelor de „praxie", legate de elaborarea unor anumite activităţi motorii ca „ vorbirea" şi „scrierea".

Căile eferente ale analizatorului motor

Tractul piramidal (fasciculul descendent cortico-spinal) îşi are originea în scoarţă şi se termină în măduvă, învecinându-se cu *tractul cortico-bulbar*, care stabileşte interrelaţia cortexului motor cu motoneuronii nervilor cranieni.

Tractul piramidal în totalitate este o cale neomogenă, ce formează un sistem de conducere rapidă atât a mesajelor voluntare (ideokinetice), cât şi a celor automate (holokinetice). Majoritatea fibrelor piramidale sunt conectate la motoneuronii medulari (*alfa* şi *gama*) prin intermediul unor neuroni intercalari, influenţând, de regulă, musculatura proximă a membrelor.

Fibrele tractului piramidal de la nivelul capsulei interne trec succesiv prin pedunculul cerebral ipsilateral, ajung la nivelul bulbului, unde produc *decusaţia piramidală* şi trec, în mare majoritate, de cealaltă parte a măduvei, formând *tractul cortico-spinal lateral*. Un număr neînsemnat de fibre piramidale, rămânând ipsilaterale, coboară anterior prin măduvă, formând *tractul corticospinal anterior sau piramidal direct*. Doar o mică parte din fibrele piramidale se termină direct pe motoneuronii spinali, cele mai multe terminându-se la distanţă de coarnele anterioare şi necesitând interpoziţia cel putin a unui neuron intercalar între tractul cortico-spinal şi motoneuronii efectori *alfa* şi *gama*, ce permite transformarea radicală a mesajelor trimise de centrii motori.

Prin calea *cortico-spinală* neuronul motor central (cortical) transmite mesaje neuronului motor periferic (medular), presupunându-se că, la rândul său, neuronul motor central primeşte informaţii de la alţi centri corticali şi subcorticali.

Calea extrapiramidală reprezintă o cale motorie secundară, care asigură, reglează şi deţine controlul asupra tonusului postural bazal, atitudinile automate, mişcările semivoluntare, mişcările automate şi asociate cu mersul, vorbirea, scrisul etc. Acest sistem se implică şi în inhibiţia mişcărilor involuntare.

La sistemul extrapiramidal aparţin mai multe formaţiuni ale encefalului, începând cu diferite regiuni ale scoarţei cerebrale, care participă la organizarea mişcărilor, dar fibrele motorii ale cărora nu intră în componenţa căilor piramidale.

Fibrele descendente provenite din ariile corticale respective formează un ansamblu de căi, ce descind spre măduvă nu direct, ci făcând o serie de relee la diferite niveluri: subcortical, în corpii striaţi – principalul sediu de releu al sistemului motor extrapiramidal.

Corpii striaţi (ganglionii bazali) constituie „cheia" sistemului extrapiramidal şi sunt reprezentaţi de *nn. caudat putamen, globul palidus şi claustrum*. Dintre conexiunile cele mai importante ale ganglionilor bazali un rol important îl deţin cele *strio-corticale*, ce se fac fie

prin intermediul talamusului, fie pe căi directe, ce unesc ariile corticale cu corpii striați și centrii subtalamici *fasciculul parapiramidal sau cortico-strio-palido-cortical.*

Există și un releu diencefalo-mezencefalic al sistemului extrapiramidal, format din *corpul Liys*, care primește aferențe de la scoarță și corpul striat și trimite eferențe la nucleul roșu, *locus niger* și măduvă.

Releul protuberențial al sistemului extrapiramidal este format din nn. *Bechterew* și *Deiters*, de la care pleacă fasciculul vestibulo-spinal direct, iar releul bulbar este constituit din oliva bulbară, de la care pleacă fasciculul olivo-spinal.

Dintre tracturile descendente medulare cele mai importante sunt:

- *tractul rubro-spinal*, excitarea căruia produce facilitarea motoneuronilor *alfa* și *gama* ai musculaturii flexoare, în special din porțiunea distală a membrelor, concomitent cu inhibarea extensorilor sau a muschilor antigravitaționali;

- *tractul vestibulo-spinal* este format din axonii neuronilor nucleilor vestibulari de la nivelul trunchiului cerebral, care coboară spre măduvă;

- *tractul reticulo-spinal* are originea în nucleii reticulari din punte, de unde coboară ipsilateral în porțiunea ventrală a măduvei spinării, excitând musculatura extensoare.

Realizând un efect integru și dinamic, sistemele piramidal și extrapiramidal funcționează într-o strânsă legătură unul cu altul, fiind ambele influențate de formațiunea reticulară. Astfel, actul motor poate fi privit ca o funcție complexă integră.

Dereglările funcției motorii

Dereglările motilității, de regulă, sunt datorate unor iritații sau leziuni ale structurilor implicate în actul motor, realizând clinic sindroame *hipokinetice*, *hiperkinetice* și *diskinetice.*

Leziunile corticale foarte strict limitate se pot solda cu o disociație a mișcărilor voluntare și a celor automate – mișcările voluntare sunt abolite, în timp ce cele automate și reflexe se păstrează. E posibilă și situația inversă, caracterizată prin pierderea mișcărilor automate și păstrarea celor voluntare și reflexe. În sfârșit, se descriu situații în care mișcările voluntare și automate sunt păstrate, fiind abolite doar cele reflexe (*ataxii, tabes etc).*

Dereglările funcției locomotorii întâlnite în practică sunt de ordin cantitativ și caliatativ.

Dereglările motorii cantitative includ insuficiența piramidală, pareza și paralizia (plegia).

În cazul *insuficienței piramidale*, subiectul acuză dereglări motorii, deși obiectiv se atestă implicarea sistemului neuromotor.

Pareza este o diminuare a funcțiilor motorii.

Paralizia (*plegia)* este o imobilizare sau pierdere totală a funcției motorii în segmentul corpului afectat. Paralizia unui singur membru poartă denumirea

de *monoplegie,* la jumătate de corp – *hemiplegie,* paralizia în extremităţile inferioare – *paraplegie*, în extremităţile superioare – *diplegie*, iar implicarea tuturor membrelor –*tetraplegie*.

Dereglările calitative ale funcţiei motorii sunt reprezentate prin *paralizia spastică* (centrală) şi cea *flască* (periferică).

Paralizia spastică se instalează la afectarea motoneuronilor centrali corticali frontali, a căilor cortico-spinale sau cortico-nucleare în cazul paraliziilor de nervi cranieni. Ea include o creştere a tonusului muscular (*hipertonus muscular*), amplificarea reflexelor osteotendinoase (*hiperreflexie*), un şir de *reflexe patologice* şi alte manifestări.

Paralizia flască se datorează afectării motoneuronilor-α din coarnele anterioare ale măduvei spinării sau căilor spino-musculare şi constă din scăderea tonusului muscular *(hipotonie musculară),* diminuarea reflexelor *(hiporeflexie), fasciculaţii* şi *fibrilaţii* musculare, cât şi din fenomene electrofiziologice – *reacţia de degenerescenţă*. În normă, anod-contracţia muşchilor este mai mare decât catod-contracţia, iar în reacţia de degenerescenţă nervoasă ele se egalează sau chiar se inversează.

Sindroame hipokinetice sau akinetice

Hipokinezia poate rezulta din leziunea neuronilor motori medulari (periferici) sau a celor corticali (centrali), realizând clinic respectiv sindromul de neuron motor periferic şi sindromul de neuron motor central.

1. Sindromul de neuron motor periferic se caracterizează prin:

- tulburări ale motilităţii active în grade diferite (de la pareze la paralizii), interesând rădăcina, nervul, plexul sau segmentul medular (în cazul nervilor cranieni – segmentul trunchiului nervos respectiv);
- dispariţia motilităţii automate (involuntare) şi a celei reflexe;
- hipotonie musculară (în grade diferite şi în funcţie de nivelul leziunii);
- atrofie musculară urmată ulterior de scleroză, ce poate fixa membrele într-o poziţie anormală („(contractură) retracţie musculară");
- apariţia contracţiilor spontane, involuntare ale unor fibre musculare (fibrilaţii) sau ale unor grupe de fibre musculare (fasciculaţii).

2. Sindromul de neuron motor central prezintă patologia neuronilor tractului cortico-bulbar şi cortico-spinal. Factorii etiologici sunt variaţi: ischemia cerebrală, bolile demielinizante diseminate de tipul sclerozei multiple,

leziunile medulare compresive sau traumatice, deficienţele de cianocobolamină, tumorile şi traumatismele cranio-cerebrale etc. În aceste cazuri se produce distrugerea neuronilor corticali sau a unor porţiuni ale tractului piramidal, blocându-se transmiterea impulsurilor de la nivelul cortexului motor spre neuronul motor periferic.

Sindromul de neuron motor central se caracterizează prin două grupe de efecte.

1. Efecte datorate absenţei funcţiei normale a sistemului piramidal:

- tulburarea motilităţii active, manifestată prin *pareză* sau *paralizie*, cu diminuarea sau abolirea mişcărilor voluntare, interesând frecvent jumătatea contralaterală a corpului (*hemipareză* sau *hemiplegie)*, membrele inferioare (*parapareză* sau *paraplegie)*. Tulburările motilităţii în acest caz sunt mai extinse, mai exprimate distal, vizează mai puţin musculatura axială (gât, torace, abdomen), se răsfrâng doar asupra mişcărilor voluntare.
- pierderea reflexelor cutanate;

2. Efecte determinate de accelerarea unor activităţi în mod normal inhibate de către sistemul piramidal:

- hiperreflectivitate osteotendinoasă;
- hipertonie musculară (spasticitate piramidală);
- postură anormală a bolnavului;
- mişcări involuntare, manifestări ale reflexelor posturale;
- prezenţa semnului *Babinski;*
- clonusul piciorului şi al rotilei.

Sindroame hiperkinetice

Hiperkinezia este starea determinată de abolire a funcţiei normale a structurilor extrapiramidale şi este caracterizată prin creşterea tonusului muscular, prin reflexe posturale exagerate şi prin semne de descătuşare a unor activităţi, în mod normal inhibate de structurile extrapiramidale – mişcări involuntare, care apar în repaus sau în timpul activităţii musculare şi dispar obişnuit în somn.

Hiperkineziile se manifestă clinic prin convulsii, tremurături, fasciculaţii, mişcări coreice, atetotice, hemibalice, mioclonice, miokinetice, ticuri etc.

Convulsiile reprezintă mişcări involuntare, contracţii musculare bruşte (paroxistice), neregulate şi variabile, care determină deplasări ale diferitelor

segmente ale corpului. Ele sunt determinate de excitații intense şi bruşte ale neuronilor cortexului motor, transmise prin tractul piramidal.

Convulsiile se grupează în:

- tonice – constau în contracții violente, persistente, ce conferă imobilitate şi rigiditate segmentului de corp interesat sau chiar întregului corp (se întâlnesc în tetanos, intoxicaţie stricninică şi în prima fază a crizei epileptice);

- clonice – reprezintă mişcări scurte, ritmice, bruşte ale unor grupe musculare sau ale întregii musculaturi a corpului, separate prin scurte intervale de relaxare musculară (se întâlnesc în eclampsie, uremie, hipoglicemie, encefalite, în faza a doua a crizei epileptice etc.).

Convulsiile reprezintă sindromul de bază al epilepsiei. În faza tonică a accesului epileptic picioarele bolnavului sunt puternic extinse, iar mâinile în flexie. Rigiditatea parțial o aminteşte pe cea în cazul decerebrării. Apoi urmează faza clonică, ce se manifestă prin contracții involuntare, întrerupte ale muşchilor membrelor, alternate de relaxare.

La baza accesului epileptic stă sincronizarea excesivă a descărcărilor în neuronii cortexului. Electroencefalograma înregistrată în timpul accesului convulsiv e alcătuita din descărcări rapide cu o mare amplitudine, ce se succed ritmic una după alta şi se răspândesc pe larg prin cortex. O astfel de sincronizare patologica antrenează în această activitate amplificată o mulțime de neuroni, din care cauză aceştia încetează de a îndeplini funcțiile diferențiate, specifice lor.

Cauza dezvoltării accesului convulsiv poate fi tumoarea sau cicatricea, localizate în zona motorie sau senzorială a cortexului. În unele cazuri, la sincronizarea descărcărilor patologice poate participa şi talamusul. Se ştie că nucleii nespecifici ai talamusului în normă sincronizează descărcările celulelor cortexului cerebral, fapt ce condiţionează ritmul specific al electroencefalogramei. Probabil, activitatea sporită a acestor nuclee, legată de apariţia în ei a generatorilor de excitaţie patologic amplificată, poate fi însoţită de descărcări convulsive în cortex.

Tremurăturile reprezintă mişcări involuntare rapide, stereotipe, sub forma unor oscilații ritmice, de mică amplitudine, ce determină deplasări uşoare ale segmentelor corpului (de obicei, ale extremităților) de o parte şi de alta a poziției de repaus.

Ele se divizează în:

- statice, care apar în repaus, kinetice, care apar în timpul mişcărilor voluntare, şi stato-kinetice;

- fiziologice (apar în stări emoţionale, la frig, după eforturi intense, în senilitate etc);

- patologice (apar ca simptom important în cadrul unor afecţiuni neurologice, endocrine, infecţioase sau al unor intoxocaţii). Din această grupă un rol important îi revine *sindromului Parkinsonian*.

Sindromul Parkinson reprezintă cel mai comun sindrom extrapiramidal şi se datorează lezării ganglionilor bazali, parvenite ca o consecinţă a celor mai diverse cauze (infecţii, dereglări vasculare, intoxicaţii, traume, tumori, perturbări degenerative etc.). Manifestările principale ale acestui sindrom sunt determinate de modificările concentraţiei mediatorilor chimici (acetilcolină şi dopamină).

29.4. Dereglările recepţiei nocigene şi funcţiei sistemului nociceptiv-antinociceptiv

29.4.1. Durerea

Noţiunea de durere cuprinde atât senzaţia specifică subiectivă de durere, cât şi reacţia organismului, care include aspectul emoţional, reacţiile vegetative, modificările funcţiilor organelor interne, reflexele locomotorii necondiţionate şi sforţările voluntare, îndreptate spre înlăturarea factorului algezic.

Astfel, durerea poate fi definită ca o senzaţie neplăcută, provocată de procese care alterează sau care sunt capabile să altereze structurile organismului durere percepută ca având originea într-o anumită regiune a corpului.

Durerea este o formă particulară a sensibilităţii, determinată de factorii agresivi, numiţi *algogeni* sau dolorigeni. Ea reprezintă un fenomen psihofiziologic complex, care se conturează în cadrul dezvoltării ontogenetice, la început sub forma durerii elementare, fizice, apoi sub forma complexă, afectiv-emoţională a durerii psihice.

Durerea reprezintă un mecanism de protecţie al organismului, jucând rolul de semnal de alarmă, iniţiind reacţii de evitare a agresiunii cauzale sau

impunând imobilitatea segmentului lezat, pentru a favoriza vindecarea. Durerea induce mobilizarea organismului la luptă împotriva agentului patogen: activarea fagocitozei şi a proliferării tisulare, diminuarea funcţiei organului afectat sau a organismului în general.

În unele cazuri, însă, sensibilitatea dureroasă generează un şir de manifestări, care, în funcţie de intensitatea şi durata excitantului nociceptiv, poate periclita starea de sănătate. Aceasta este determinată de suprasolicitarea neuro-endocrino-metabolică, ce poate ajunge până la epuizare, tulburări umorale şi leziuni tisulare.

Durerea se caracterizează nu numai prin senzaiţii subiective, dar şi prin modificarea funcţiilor diferitelor organe şi sisteme: intensificarea respiraţiei, creşterea tensiunii arteriale, tahicardie, hiperglicemie etc. Aceasta se explică prin lansarea reflexă în sânge a adrenalinei şi activizarea formaţiei reticulare, a sistemului hipotalamo-hipofizaro-suprarenal, cu alte cuvinte, se constată toţi componenţii endocrini ai stresului, astfel încât o excitare algezică excesivă poate provoca chiar un şoc.

Prin caracterul neadecvat sau exagerat, durerea se poate transforma în suferinţă, prin urmare, „boală în boală". Astfel, în primă instanţă, durerea reprezintă un apel imperativ pentru protecţie, în cea de-a doua – reflectă suferinţă.

Există mai multe criterii de clasificare a durerii.

Conform semnificaţei biologice, durerea se împarte în fiziologică şi patologică.

Durerea fiziologică reprezintă o senzaţie trecătoare ca răspuns la acţiunea asupra structurilor organismului a factorilor lezanţi de o intensitate suficientă pentru a pune în pericol integritatea tisulară. Durerea fiziologică iniţiată din structurile somatice este mediată de sistemul nervos nociceptiv.

Durerea patologică este provocată de leziuni directe ale sistemului nervos central şi nemijlocit iniţiată din sistemul nervos nociceptiv. Ea se caracterizează prin următoarele trăsături:

a) apare în lipsa oricărui stimul aparent – durere spontană;

b) răspunsul la stimulii supraliminari este exagerat: hiperpatie-hiperalgezie;

c) pragul de declanşare a durerii este scăzut: alodonie;

d) durerea se răspândeşte de la sediul inflamaţiei (leziunii), la zone adiacente: durere raportată;

e) există o interacţiune patologică între sistemele simpatic şi somatosenzitiv: distrofie simpatică, durere menţinută prin intermediul sistemului nervos vegetativ.

Durerea patologică este generată de acelaşi sistem nociceptiv, dar în condiţii de patologie, ceea ce-i conferă noi particularităţi, determinate de dezintegrarea proceselor, care realizează durerea fiziologică, transformând-o într-un proces patologic.

Durerea patologică determină apariţia dereglărilor morfo-funcţionale în organe, distrofii tisulare, dereglări ale reacţiilor vegetative, ale sistemelor endocrin, imun, precum şi a sferei psihoemoţionale şi a comportamentului.

Durerea patologică se împarte în periferică şi centrală. Durerea patologică de origine *periferică* survine la excitarea cronică a nocireceptorilor, la alterarea fibrelor nociceptive, a rădăcinilor posterioare şi a ganglionilor spinali. Structurile enumerate devin focare de stimulare nociceptivă intensivă. Durerea patologică de origine *centrală* este determinată de hiperactivarea neuronilor algogeni spinali şi supraspinali. În acest caz, se formează constelaţii de neuroni, ce joacă rolul de "generatori ai excitaţiei patologice", care şi generează durerea.

Conform caracterului diferit de percepţie şi transmitere a stimulilor algogeni, durerea este clasificată în două tipuri majore: *rapidă şi lentă.*

Durera rapidă sau primară (ca prototip serveşte senzaţia de înţepătură) este bine localizată, imediat resimţită şi nu depăşeşte durata aplicării stimulului, produce un reflex de flexiune cu semnificaţie de apărare. Ea nu este recepţionată în majoritatea ţesuturilor profunde ale corpului. Această durere se numeşte *epicritică* şi este generată de impulsurile aferente talamocorticale, care excită neuronii zonei somatosenzoriale a scoarţei cerebrale.

Durerea lentă sau continuă se asociază, de obicei, cu distrucţia tisulară, ea poate deveni atroce şi conduce la suferinţă prelungită, insuportabilă. Această durere numită şi *protopatică* survine atât la nivelul pielii, cât şi în orice ţesut sau organ profund, ca rezultat al activării neuronilor talamusului anterior şi al structurilor hipotalamice.

Nu toate structurile anatomice pot fi focare de senzaţie nociceptivă: organele cavităţii abdominale nu sunt sensibile la acţiunile chirurgicale

obişnuite, sunt dureroase numai mezenterul şi peritoneul parietal. Toate viscerele cu ţesut muscular neted reacţionează dureros la extensiune sau spasm. Sunt foarte sensibile la durere arterele, în special vasele encefalului: constricţia lor sau dilatarea bruscă provoacă o durere acută. Ţesutul pulmonar şi pleura viscerală nu sunt sensibile la excitarea dureroasă, pe când pleura parietală este algogenă. Foarte sensibil la excitaţii nocigene e şi pericardul.

Conform criteriului etiopatogenetic, sunt descrise numeroase forme ale durerii:

- *durerea prin hipoxie-anoxie* (oprirea circulaţiei într-un anumit teritoriu, vasoconstricţie, tromboză, embolie, compresiune etc.) este rezultatul excitării receptorilor algogeni din regiunea ischemică de către metaboliţii, ce nu pot fi oxidaţi sau eliminaţi;

- *durerea prin contracţia exagerată a musculaturii netede* (colici biliare, renale, intestinale, spasme musculare etc.);

- *durerea prin inflamaţie tisulară* – se datorează mediatorilor algogeni generaţi în focarul inflamator (bradikinina, ionii de caliu, acidoză metabolică etc.);

- *durerea provocată de substanţe chimice toxice* exogene (ulei de muştar, formaldehidă etc.);

- *durerea neuropatică* – survine în cazul leziunii căilor senzitive centrale sau periferice. Un subtip al durerii neuropatice cronice (varianta periferică) sunt *cauzalgiile,* care se caracterizează prin dureri complexe puternice, constante şi spontane de tip arsură (kausis –arsură), care apar în urma leziunilor nervilor periferici, sunt asociate cu modificări vazomotorii, secretorii şi trofice şi agravate de stimuli emoţionali,

Durerea este o modalitate specifică de senzaţie, care are propriul său sistem de aferenţe, eferenţe, integrare. Sub acest aspect se disting următoarele tipuri de durere: *viscerală, somatică, raportată.*

Durerea viscerală cu originea în organele abdominale tapiate de peritoneul visceral este slab localizată, difuză, are prag înalt şi pacientul se adaptează greu la ea. În durerea viscerală există răspuns vegetativ: transpiraţie, tachicardie sau bradicardie, scăderea tensiunii arteriale, hiperalgezie cutanată, hiperestezie, contracţie musculară.

Durerea somatică este mediată de aferențe somatice și neuronii spinali segmentari. Este o durere mai violentă decât cea viscerală și bine localizată în jurul locului de stimulare. Ea se împarte în durere cutanată și profundă.

Durerea raportată este durerea și fenomenele asociate ei (redori musculare și disfuncții vegetative) resimțite pe un teritoriu superficial necorespunzător, deci heterotopic în raport cu sediul leziunii algogene. Fenomenul reprezintă, în fond, o modalitate de metastabilitate a durerii. Localizarea durerii raportate este relativ constantă și previzibilă pentru una și aceeași leziune algogenă, ceea ce presupune existența acelorași căi anatomice mediatoare. Exemple de durere raportată sunt multiple: durerea din angina pectorală și infarctul miocardic uzual, resimțită în zona scapulară și în membrul brahial stâng.

Explicația cea mai plauzibilă a durerii raportate este convergența aferențelor profunde și viscerale cu cele somatice la celulele din cornul posterior, astfel încât aferențele din ambele surse sunt capabile să stimuleze activitatea acelorași neuroni spinotalamici.

Unele tipuri de durere raportată sunt determinate în mod secundar de contracția musculară scheletică din apropierea viscerelor, ce are o semnificație de "apărare musculară" a acestora.

29.4.2. Nocicepția

Durerea este concepută ca o funcție integrativă a organismului, ce include asemenea componente, cum ar fi conștiința, emoțiile, memoria, motivarea, senzația. În reglarea aferentației nociceptive și a modulării eferente a senzațiilor dureroase un rol deosebit revine organizării neuroendocrine, care include 4 niveluri:

nivelul I (integral) – reprezentat de opiaceele endogene;

nivelul II (modulator) – este reprezentat de sistemele dopaminergic, noradrenergic, serotoninergic, histaminergic;

nivelul III (reglator) – este reprezentat de către liberine și statine;

nivelul IV (efector) – reprezentat de tropine adenohipofizare.

Modelul multifactorial al componenților durerii poate fi reprezentat astfel:

a) nocicepția – impulsația venită de la receptorii specifici;

b) durerea – reprezintă integrarea la nivelul măduvei spinale a semnalelor nociceptive;

c) suferința – este senzația neplăcută generată în SNC şi modulată prin intermediul situațiilor emoționale – depresie, stres, teamă etc.;

d) comportament „dureros” – reprezintă un răspuns motor motivat al organismului, care este reglat de către toate componentele sus-numite.

Sistemul nociceptiv

Durerea este o funcţie integrală a sisemului anatomo-funcţional nociceptiv, constituit din receptori, căile aferente, centri, căile eferente şi efectori.

Nociceptorii

Receptorii de durere, numiţi *nociceptori,* reprezintă terminaţii nervoase libere ale fibrelor senzitive cu rol de mecanonocireceptori, chemonociceptori, termonociceptori, care răspund calitativ doar la stimulii dureroşi specifici. Ei sunt localizați în tegumente şi în țesuturi profunde: muşchi, periost, peretele vascular, organe interne.

Nociceptorii codifică prezența, intensitatea, durata şi localizarea stimulilor nocivi şi semnalează informaţia de durere. În perceperea subiectivă a durerii are importanţă pragul de durere, care reprezintă intensitatea minimă a stimulului, ce poate provoca senzaţia dureroasă. Variaţiile individuale ale pragului sensibilităţii dureroase sunt mari, reprezentând unul din criteriile de apreciere a comportamentului faţă de durere şi este influenţat de natura şi de starea afectiv-emoţională a individului.

Căile aferente ale durerii superficiale (cutanate) includ fibrele A-delta mielinizante cu diametrul mediu de 1–4 microni şi viteza de conducere de 3–20 m/secundă (conduc durerea imediată) şi fibrele C nemielinizate cu diametrul 0,2–1 microni, viteza de conducere 0,2–2 mm pe secundă (conduc impulsurile, care declanşează durerea tardivă).

Ambele categorii de fibre au acelaşi traiect anatomic periferic, sinapse şi proiecţii corticale, dar nu constituie un grup specific şi omogen de fibre exclusiv algoconductoare, conducând şi impulsuri ale sensibilității tactile şi termice.

În fibrele aferente C şi în terminațiile lor din cornul posterior au fost identificate câteva peptide şi există date, care demonstrează că cel puțin o parte din acestea sunt implicate în funcția de neurotransmitere. Acestea sunt: substanța P, polipeptidul intestinal vasoactiv, somatostatina, un peptid

de tip colecistokininic şi angiotenzina. În afară de aceasta, în cornul posterior se găseşte glutamat şi aspartat, care au efecte excitatorii.

Căile aferente ale durerii profunde transmit impulsuri provenite de la nivelul structurilor somatice subcutane (muşchi, vase sanguine, tendoane, fascii, articulaţii şi periost) şi urmează acelaşi traseu ca şi fibrele sensibilităţii dureroase superficiale. Distribuţia lor a permis sistematizarea unor teritorii nimite *scleratoame,* care au o localizare mai puţin constantă şi precisă, deoarece au o distribuţie nervoasă pluriradiculară, cu interferenţe multiple.

Căile aferente viscerale, deşi urmează calea nervilor vegetativi, nu sunt considerate ca părţi componente ale acestui sistem, deoarece au protoneuronul în ganglionii spinali, la fel ca şi fibrele senzitive somatice. Fibrele sensibilităţii dureroase viscerale, alături de fibrele vegetative efectoare, străbat ganglionul simpatic vertebrolateral, fără a face sinapsă şi trec ulterior prin ramura comunicantă albă în nervul spinal, iar de aici în ganglionul spinal. Prelungirea centripetă a neuronului ganglionului spinal pătrunde în măduvă prin rădăcinile posterioare în cornul posterior.

Căile aferente de la nivelul structurilor cefalice sunt multiple, un rol important fiind deţinut de componenta senzitivă a trigemenului. Prelungirile periferice ale acestor neuroni se grupează în trei ramuri: nervul oftalmic, nervul maxilar şi ramura senzitivă a nervului mandibular. Fibrele algoconductoare ajung la ganglionii rahidieni (unde se află pericarionul lor de origine, primul neuron al căii sensibilităţii), fie pe calea trunchiurilor nervoase senzitive, ce pornesc de la nivelul tegumentelor şi mediază durerea superficială, fie de-a lungul vaselor, ce pornesc de la structurile profunde şi mediază durerea profundă.

Sinapsa primului neuron localizat în ganglionul spinal se face în substanţa gelatinoasă din coarnele posterioare unde se află drutoneuronul şi cu aceasta se realizează şi prima integrare cu mecanismele de modulare şi inhibiţie supra- şi intraspinale (poarta spinală).

La alcătuirea căii spino-talamice participă *3 neuroni*:

I. Protoneuronul este situat în ganglionul spinal, anexat rădăcinii posterioare.

Axonul scurt pătrunde în coarnele posterioare şi face sinapsa cu *geutoneuronul*, mai ales în substanţa gelatinoasă, situată în vârful coarnelor posterioare.

Fibrele celui de-al II-lea neuron, după ce se încrucişează, formează fasciculele *spinotalamic* lateral (dorsal) şi ventral.

Impresiile dureroase sunt conduse de fibrele *superficiale* ale fascicolului spino-talamic lateral.

Fascicolul spino-talamic se termină în nucleul ventro-postero-lateral al talamusului, lângă fascicolul Goll şi Burdach, precum şi în nucleii nespecifici ai liniei mediane şi în nucleii intralaminari.

Prelungirile corticale ale celui de-al treilea neuron (talamic) ajung în *girusul postcentral* (parietală ascendentă).

Al treilea neuron din nucleul ventro-caudal parvocelular talamic conduce impulsurile în sens cortical în aria din girusul postcentral, la nivelul căreia se realizează localizarea şi se determină sensibilitatea (*pragul*) durerii. Din partea rostrală a aceloraşi nuclee talamice pornesc fibre spre cortexul frontal, unde se realizează percepţia durerii.

Structurile nervoase centrale de integrare a informaţiilor nociceptive

Aceste structuri, numite şi *„creier al durerii"*, cuprind formaţia reticulară a trunchiului cerebral, eşalonul talamo-hipotalamic, rinencefalul, neocortexul prefrontal şi scoarţa emisferelor cerebrale, la nivelul căreia se realizează toate componentele afectivo-emoţionale, ce atribuie coloratură durerii psihice.

Răspunsul suprasegmentar este declanşat de stimularea de către nocireceptori a centrilor bulbari ai ventilaţiei, a centrilor hipotalamici vegetativi (predominant simpatici), a funcţiei endocrine şi a sistemului limbic şi constă din hiperventilaţie, hipertonusul simpatic, creşterea debitului şi travaliului cardiac, a rezistenţei vasculare periferice, din intensificarea catabolismului, consumului de oxigen, hipersecreţie medulosuprarenaliană, ACTH şi cortizol, ADH, glucagon. Concomitent, scade rata hormonilor cu efect anabolizant (insulină, testosteron).

Formaţia reticulară – sediul reacţiilor de orientare – are rol integrativ. Sistemul reticular activator realizează o stimulare tonică şi fazică a proiecţiei talamice difuze, care, la rândul său, modulează gradul de stare de veghe. Semnalele nervoase, ce parvin în formaţia reticulară, determină multe dintre reacţiile subconştiente la durere (indispoziţie, agitaţie, agresivitate, furie etc.).

Hipotalamusul – sediul esenţial al reacţiilor de stres, asigură reacţii endocrine şi viscerale ale răspunsului la durere.

Sistemul limbic deţine un rol complex modulator, supresor asupra atenţiei, dispoziţiei şi motivaţiei.

Cortexul cerebral are funcţie discriminativă şi reglează activitatea subcorticală legată de durere prin mecanisme foarte complexe, dar nu este esenţial pentru percepţia durerii.

Neocortexul prefrontal personalizează durerea şi determină atitudinea afectivă individuală, generând reacţiile de adaptare spaţio-temporale. Aici stimulii dolorigeni, ajunşi sub formă codificată de pachete de potenţiale de acţiune, sunt decodificaţi, analizaţi şi integraţi ca senzaţie dureroasă.

29.4.3. Patogenia durerii patologice

Durerea fiziologică este rezultatul activării nocireceptorilor periferici de către diferiţi stimuli nocigeni. Durerea patologică iniţiată în interiorul sistemului nociceptiv nu este rezultatul unei simple activări a sistemului somatosenzitiv, ci reprezintă modificări profunde în aparatul de transmitere şi integrare a mesajelor nocigene şi include:

- sensibilizarea periferică a structurilor aferente primare (receptori, fibre aferente);
- sensibilizarea spinală (centrală) a neuronilor din cornul dorsal al măduvei;
- funcţionarea anormală a unor circuite nervoase;
- modificări permanente ale sistemului nervos.

Sensibilizarea periferică

Nociceptorii A-delta şi C au prag înalt de excitabilitate, sunt activaţi de stimuli puternici, însă după o leziune tisulară, pragul de excitabilitate în zona traumatismului scade.

Numeroase substanţe, care sunt eliberate la sediul leziunii – bradikinina, histamina, substanţa P, leukotriene, prostaglandine – au efect variabil, fie de excitare a nociceptorilor, fie de creştere a sensibilităţii lor.

Alterarea sensibilităţii aferente poate apărea şi prin efectul unor substanţe, care modifică sensibilitatea prin fosforilarea receptorilor membranari. De exemplu, o depolarizare a fibrelor nemielinizate se produce de către proteinkinaze.

Sensibilizarea centrală

Leziunile aferenţelor nociceptive pot provoca o sensibilizare centrală cu schimbarea modului de prelucrare a informaţiei periferice de către măduvă şi de către centrii superiori.

Astfel, excitarea fibrelor C produce modificări funcţionale de lungă durată în cornul posterior prin mecanisme numeroase: excitaţia neuronilor, celulelor cu care aceste fibre fac contact direct monosinaptic; eliminarea de mediatori, ce realizează un potenţial excitator lent (sumaţie de potenţiale lente); alterarea câmpurilor receptoare, care sunt mai prelungite în timp decât acestea.

Acţiunile postsinaptice ale aferenţelor produc modificări prin mecanismul perturbării concentraţiei calciului intracelular sau al altui mesager secund. Toate aceste procese modifică proprietăţile câmpurilor receptive din cornul posterior şi în acest fel şi modul de percepţie al stimulilor periferici şi al senzaţiei de durere – astfel apare perceperea aberantă şi senzaţia de durere la stimuli nenocivi.

Modificarea excitabilităţii neuronilor din cornul posterior modifică şi activitatea în motoneuronii simpatici preganglionari. Reflexele simpatice vor fi exagerate şi prelungite. Astfel se formează un circuit tip feed-back pozitiv: aferenţele produc sensibilizare centrală, ceea ce generează şi sporeşte activitatea simpatică eferentă, care în ultima instanţă potenţează aferenţa (hiperalgezie noradrenalinică).

Rolul sistemului nervos central în formarea senzaţiei de durere

Rolul decisiv în apariţia senzaţiei algezice îl deţine substanţa gelatinoasă (SG) a măduvii spinării. Anume neuronii SG înfăptuiesc controlul fibrelor nervoase groase şi subţiri cu ajutorul inhibiţiei presinaptice.

Mai puţin sunt studiate mecanismele talamo-corticale, ce participă la formarea senzaţiei algezice. Se presupune că "prima" durere este legată de acea parte a sistemului anterolateral, care include nucleii posteriori ai talamusului şi aria somatosensorie a cortexului cerebral, iar cea de-a "doua" – cu componenţii mediali, filogenetic mai vechi, ai sistemului anterolateral, localizat în talamusul anterior şi hipotalamus. Aceste structuri şi participă la formarea senzaţiei algezice, precum şi a reacţiilor emotive şi vegetative, care le însoţesc. În cazul în care în nucleii talamusului apar focare de excitaţie patologică, se constată " sindromul talamic", care se caracterizează prin accese puternice, istovitoare de durere.

Sistemul limbic joacă un rol important în crearea coloritului emoțional al comportamentului organismului ca răspuns la stimularea algezică.

Cerebelul, sistemul piramidal şi extrapiramidal realizează componentele motorii ale comportamentului în senzația dureroasă, pe când scoarța cerebrală determină componentul conştient.

Mecanismele umorale ale durerii

Este indiscutabilă prezența unui sistem enzimatic plasmatic, care, fiind activat, produce kinine plasmatice. Kininele, paralel cu alte efecte, determină senzația de durere şi hiperalgezie. Inițial s-a presupus că bradikinina ar fi principala substanță algogenă, dar mai recent s-a ajuns la concluzia că substanțele algogenice (pain-producing substances – PPS) nu pot fi identificate în totalitate cu nici un polipeptid cunoscut, în realitate existând substanțe cu structură biochimică diversă (polipeptide, proteine, lipide sau chiar ioni). Unele dintre acestea (bradikinina) constituie numai o etapă importantă în producerea durerii. Unii metaboliți, presupuşi algogeni, generează durerea prin producerea altor metaboliți (astfel bradikinina nu provoacă durere la infuzia intravenoasă, dar devine puternic algogenă după infuzia serotoninei).

Se cunoaşte cert că substanțele mediatoare ale inflamației (bradikinina, serotonina, histamina şi prostaglandinele) sau eliberate ca urmare a leziunilor sunt foarte algogene. Ele acționează sinergic şi determină coborârea pragului fibrelor C, sporind activitatea acestora. Corticosteroizii inhibă formarea acidului arahidonic din fosfolipide şi implicit sinteza prostaglandinelor, constituind baza acțiunii lor analgezice şi antiinflamatorii.

29.4.4. Sistemul antinociceptiv

În sistemul nervos există nu numai centri algezici, ci şi structuri antinociceptive, activizarea cărora poate modula durerea, chiar până la anihilarea ei completă. În aşa mod se asigură homeostazia durerii.

Modularea nocicepției şi a durerii se face prin numeroase mecanisme nervoase, biochimice şi psihofiziologice.

Măduva spinării este doar prima treaptă necesară pentru declanşarea durerii, integrarea acesteia fiind realizată în centrii superiori, ce joacă rol de „porți” modulatoare ale fluxului nociceptiv spino-talamic-cortical. Structurile

sistemului antinociceptiv înfăptuiesc controlul descendent al fluxului aferent nocigen la nivelul segmentar, provocând inhibiţia neuronilor măduvei spinării.

Topografic structurile sistemului antinociceptiv se găsesc la diferite niveluri ale trunchiului cerebral, complexului diencefalo-hipofizar, cortexului cerebral.

Astfel, stimularea electrică sau excitarea chimică a unor zone din substanţa cenuşie centrală, corpul amigdalar, hipocamp, nucleii cerebeloşi, formaţia reticulară a mezencefalului provoacă o analgezie pronunţată.

Un rol important în modularea nociceptivă îl deţine *nucleul raphe magnus*, precum şi unele arii din formaţiunea reticulară a trunchiului cerebral. Sistemul inhibitor neuronal, care are originea în nucleus *raphe magnus*, se termină în cornul posterior şi inhibă selectiv neuronul nociceptiv de ordinul doi din coarnele posterioare ale măduvei spinării.

Substanţa gri periapeductală mezencefalică şi periventriculară generează impulsuri, ce coboară prin fasciculul dorsolateral şi stimulează interneuronii din substanţa gelatinoasă la toate nivelurile măduvei spinării. Unii dintre aceşti interneuroni elaborează enkefalină, ce inhibă transmisia informaţiei nociceptive prin prevenirea eliberării de substanţă „P"- neurotransmiţător, care efectuează transmiterea impulsurilor nociceptive de la un neuron la altul.

Esenţa fenomenului analgezic al sistemului antinociceptiv constă anume în activarea mecanismelor inhibitorii şi nu în întreruperea conductibilităţii sistemului nociceptiv.

Actualmente, se cunosc patru sisteme antinociceptive: neuronal opiat, hormonal opiat, neuronal neopiat şi hormonal neopiat.

Sistemul neuronal opiat este localizat în mezencefal, bulbul rahidian şi măduva spinării. Există date, care confirmă existenţa neuronilor enkefaliniergici în substanţa cenuşie centrală şi formaţiunea reticulară.

În prezent se consideră stabilită existenţa a două sisteme neuronale opioide individualizate: *sistemul enkefalinergic şi endorfinergic.*

Neuronii enkefalinergici se identifică în telencefal, diencefal (nn.paraventricular, supraoptic etc.), mezencefal, formaţiunea reticulară, măduvă.

Prezenţa neuronilor endorfinergici este limitată la nivelul hipotalamusului medio-bazal şi în zona arcuată, cu proiecţii şi terminaţii în hipotalamusul anterior, substanţa gri periapeductală, punte.

Astfel, în sistemele descendente de control ale durerii există un etaj inferior medular, exclusiv enkefalinergic, şi un etaj superior diencefalo-mezencefalic, cu mediaţie endorfin-enkefalinergică.

Participarea sistemelor opioide în reglarea algocepţiei profunde şi superficiale se realizează prin intermediul receptorilor de tip *miu*.

Controlul mediat-inhibitor al durerii se grupează în două sisteme: ascendent şi descendent.

Sistemul inhibitor ascendent opioid conţine neuroni enkefalinergici şi specifici în punctele-cheie de control ale durerii: cornul dorsal medular, nucleele rafeului bulbar, substanța gri periapeductală, substanța nigra, talamus. Aceste structuri exercită efecte blocante asupra percepţiei durerii în talamus şi cortexul cerebral.

Controlul inhibitor descendent al durerii este reprezentat de sisteme opioide şi neopioide. În sistemul opioid se află locul de origine al unor fibre descendente cu efect puternic anti-nociceptiv la nivelul cornului dorsal medular.

Sistemul hormonal opiat este localizat în hipotalamus şi hipofiză. Impulsația aferentă din măduva spinării provoacă în aceste regiuni eliberarea corticoliberinei, corticotropinei şi ß-lipotropinei, din care ulterior se formează un factor analgezic puternic – ß-endorfina. Ultimul, nimerind în patul sanguin, inhibă activitatea nocireceptorilor în măduva spinării şi talamus şi excită receptorii din substanța cenuşie centrală.

Opioidele sunt hipnoanalgetice cu efect central de inhibiţie a durerii, provocând blocarea (variabilă) transmiterii nociceptive în mezencefal, sistemul limbic (identificarea durerii), inhibiție la nivelul apeductului şi ventriculului IV (căile extra-lemniscale), efect selectiv asupra fibrelor C nemielinizate. Ele provoacă, de asemenea, inhibiţia neuronilor internunciali (loc de comutare) dintre diencefal şi măduvă, precum şi inhibiţia ariei senzitive corticale frontale – sediul percepţiei dureroase.

Sistemul neuronal neopiat este reprezentat de neuronii monoaminergici (serotonin-, dopamin- şi noradrenergici), care formează nuclee în trunchiul cerebral. Stimularea structurilor monoaminergice ale trunchiului cerebral provoacă o analgezie puternică.

Sistemul neopioid, descendent inhibitor, este reprezentat în formaţiunea reticulară a trunchiului cerebral: nucleele rafeului bulbar şi mezencefalic etc., de unde pleacă fibre noradrenergice, serotoninergice sau dopaminergice cu efect antinociceptiv la nivelul măduvei spinării.

Sistemul hormonal neopiat este reprezentat de hipotalamus, hipofiză şi hormonul vasopresina. Neuronii vasopresinergici ai hipotalamusului reglează mecanismul "intrării portale" şi altor sisteme analgetice. Posibil, în acest sistem participă şi alţi hormoni hipotalamo-hipofizari (somatostatina etc.).

Cel puţin o parte din efectul opioid se datorează inhibiţiei presinaptice a fibrelor aferente nociceptive primare, care serveşte drept prima etapă a modificării informaţiei dureroase.

29.4.5. Patologia nocicepţiei

Analgezia reprezintă întreruperea transmiterii impulsaţiei dureroase şi a altor tipuri de sensibilitate. Se caracterizează prin abolirea sau scăderea sensibilităţii la durerea exteroceptivă (arsuri, compresiuni, înţepături, traume mecanice, degerături), în timp ce sensibilitatea la durerea interoceptivă este conservată (distensie, spasm, ischemie şi tracţiunea organelor interne).

Hipoalgezia este unul dintre cele mai comune semne neurologice ale isteriei. De obicei, este însoţită de abolirea tuturor modalităţilor senzitive într-o jumătate de corp, anestezia palatului sau a membrelor.

Sindromul indiferenţei congenitale la durere – este de o entitate puţin elucidată şi se caracterizează prin analgezie generalizată, lipsa reacţiilor neuro-vegetative la incitaţii algogene.

Varianta dobândită a analgeziei – se observă în siringomielie, în cadrul căreia are loc concreşterea de ţesut conjunctiv în regiunea comisurii anterioare, unde converg axonii neuronilor sensibilităţii dureroase.

Hiperalgezia – este o stare de sensibilitate modificată, caracterizată printr-o scădere a pragului dureros, o creştere a sensibilităţii faţă de stimuli subliminari şi adesea prin durere spontană. Reprezintă un răspuns dureros excesiv faţă de un stimul, care în mod normal nu este nocigen. Apare în special în unele leziuni ale nervilor periferici pe teritoriul cutanat corespunzător nervului lezat, în leziuni medulare şi bulbare, în afecţiuni inflamatorii tegumentare şi în leziuni viscerale.

Există două tipuri de hiperalgezie: *primară* şi *secundară*.

Hiperalgezia primară este prezentă în zona lezională şi se manifestă atât faţă de stimuli termici, cât şi mecanici, pe când cea secundară poate fi demonstrată doar faţă de stimuli mecanici.

Hiperalgezia primară reprezintă micşorarea pragului excitabilităţii nociceptorilor, în legătură cu acumularea mediatorilor inflamatori (serotoninei, histaminei, prostaglandinelor etc.), iar cea secundară are loc în afara zonei de alteraţie şi este determinată de micşorarea pragului nocicepţiei.

Se consideră că bradikinina este un mediator al hiperalgeziei în inflamaţie. Prostaglandinele produc hiperalgezie şi amplifică efectele inflamatorii ale altor mediatori ca aminele vasoactive, kininele. Ele sensibilizează nociceptorii la efectul bradikininei şi altor amine.

După localizare, se disting hiperalgezii periferice, centrale, viscerale şi cefalice.

29.5. Dereglările funcţiei sistemului nervos vegetativ

Sistemul nervos vegetativ (SNV) asigură o realizare reflexă, involuntară a funcţiilor vitale (circulaţia, termoreglarea, digestia, secreţia glandelor endocrine ş.a.) şi menţinerea homeostaziei mediului intern.

SNV poate fi etajat în trei niveluri – etajul inferior, mediu şi superior.

Etajul inferior e constituit din structuri autonome periferice: celule interstiţiale de tip Cajal la nivelul organelor, care diferă de neuronii cerebrospinali, ramificând axoni amielinici, ce influenţează joncţiunea neuromusculară ori sinapse axo-axonale.

Etajul mijlociu (segmentar) e constituit din sistemul aferent şi sistemul eferent (efector).

Căile aferente sunt constituite din prelungirile dendritice şi axonale ale neuronilor senzitivi şi asigură conducerea centripetă a informaţiilor extero-, intero- şi proprioreceptive spre centrii nervoşi, ce-şi au sediul fie la nivelul ganglionilor vegetativi, fie în măduva spinării sau a trunchiului cerebral. Ei integrează, stochează şi prelucrează informaţiile recepţionate pe căi nervoase aferente şi elaborează reacţiile somato-vegetative adecvate.

Căile eferente sunt reprezentate de fibrele motorii, care asigură inervaţia vegetativă a musculaturii netede viscerale şi a glandelor.

Mediaţia chimică interneuronală este asigurată de acetilcolină atât la nivelul ganglionilor parasimpatici, cât şi al celor simpatici. Spre deosebire de teritoriul preganglionar, neuronii postganglionari ai căii eferente vegetative implică mediatori chimici diferiţi – acetilcolina la nivelul terminaţiunilor parasimpatice şi noradrenalina sau dopamina la nivelul terminaţiunilor simpatice.

Centrii nervoşi vegetativi sunt de două feluri: *de integrare* (localizaţi în formaţiunea reticulară, hipotalamus, talamus şi scoarţa cerebrală) şi *de comandă* (localizaţi în măduvă, bulb şi mezencefal).

Centrii de integrare realizează trei modalităţi de integrare, al căror scop comun este de a armoniza funcţiile vitale şi de a asigura homeostazia:

- integrarea vegetativă propriu-zisă, realizată cu participarea exclusivă simpatico-parasimpatică prin mecanismul antagonismului reciproc;
- integrarea somato-vegetativă, realizată prin pătrunderea uneia sau a mai multora din funcţiile vegetative în sfera somatică;
- interrelaţiile neuro-endocrine – influenţa aferenţelor senzoriale specifice şi nespecifice prin intermediul formaţiei reticulare şi al complexului hipotalamo-hipofizar asupra secreţiei hipofizei şi, consecutiv, a glandelor periferice şi organelor ţintă.

Centrii vegetativi de integrare şi coordonare cuprind nucleele formaţiei reticulare, hipotalamusului, sistemului limbic şi scoarţei cerebrale, care asigură, pe lângă activitatea şi coordonarea vegetativă propriu-zisă, şi integrarea activităţii autonome a ţesuturilor şi organelor cu acea de relaţie (echilibrul termic, alimentaţia etc.), precum şi interrelaţiile neuro-endocrine.

Dispozitivul intranevraxial este constituit din centrii pupilodilatator (C8-T1), vasomotor, sudoripari, pilomotorii(T1-T12), cardioacceleratori (T1-T4), intestinoinhibitori (T6-L1), inhibitor vezico-spinal (L1-L3), ano-spinal (L2-L4), ejaculator genito-spinal (L4-L5).

Centrii de comandă se divid în parasimpatici şi simpatici.

Sistemul parasimpatic (craniosacral) are centrii situaţi la nivelul trunchiului cerebral şi al măduvei sacrale. Parasimpaticul cranian include centrii mezencefalici (nucleul pupilar – realizează acomodarea vederii la distanţă), protuberanţiali (n.lacrimal –reglează secreţia şi irigaţia glandei, n. salivar superior) şi bulbari (n. salivar inferior –se distribuie glandei parotide, n.dorsal al vagului – îşi exercită efectul asupra multiplelor viscere: bronhii, plămâni şi pleură, cord, musculatura netedă a vaselor, tubului digestiv etc., controlând activitatea motorie şi secretorie a acestora); *dispozitiv extranevraxial* constituit din partea parasimpatică a nn. oculomotor (III), facial (VII) şi nervul vag (X).

Parasimpaticul sacral, reprezentat de neuronii situaţi în măduva sacrată (S_1 –S_4), ocupă o poziţie intermediară la nivelul măduvei, dar nu constituie o coloană distinctă intermedio-laterală asemănătoare sistemului simpatic. Fibrele postganglionare se distribuie colonului ascendent, rectului, aparatului genital şi reglează copulaţia, micţiunea şi defecaţia.

Sistemul simpatic (ortosimpatic) are neuronii situaţi în măduva toraco-lombară (T_1 - L_2), ocupând o poziţie intermediară între coarnele posterioare şi cele anterioare, având o individualitate sub forma coarnelor intermedio-laterale şi prezentând o organizare segmentară.

Dispozitivul extranevraxial este compus din două lanţuri ganglionare simpatice laterovertebrale, fiecare fiind constituit din următoarele segmente: *simpaticul cervical* (C_8-T_4), *simpaticul toracal* (T_1-T_{10}) divizat în ramuri vasculare şi splanhnice toracale (spre bronhii, esofag, aortă, venele azigos), ramuri splanhnice abdominale (nn. splanhnici major şi minor), ramuri comunicante cenuşii, care împreună cu nervii intercostali inervează pereţii toracelui şi partea antero-laterală a abdomenului; *simpaticul lombo-sacrat* (T_{11}-L_5), care formează 4-5 ganglioni în segmentul lombar şi 3-4 ganglioni în segmentul sacrat.

Majoritatea organelor sunt inervate atât de nervii simpatici, cât şi de cei parasimpatici, care exercită influenţe contrare.

Centrii sistemului nervos vegetativ, de regulă, se află în stare de tonus permanent, iar organele interne primesc incontinuu de la ei impulsuri inhibitoare sau excitante. Din această

cauză, la abolirea inervației simpatice, toate modificările funcționale vor fi determinate de predominarea nervilor parasimpatici. La denervarea parasimpatică se observă tabloul contrar.

Etajul superior (suprasegmentar).

Întreaga activitate a sistemului nervos vegetativ este supusă centrilor superiori, localizați *în hipotalamus și complexul limbico-reticular*. Ei integrează relațiile reciproce dintre diferite porțiuni ale sistemului nervos vegetativ, precum și interacțiunile dintre sistemul vegetativ, somatic și endocrin.

Funcțiile vegetative superioare se compun din activități de integrare simpatico-parasimpatică și somatică. Structurile suprasegmentare, în conformitate cu semnificația sa biologico-funcțională, se clasifică în *ergotrope și trofotrope*. Sistemul ergotrop e considerat de activare și contribuie la amplificarea funcțiilor vegetative, psihice și motorii, pe când cel trofotrop se consideră inhibitor, determinând perioadele de odihnă ale organismului.

Astfel, activarea sistemului ergotrop (simpatic) asigură hemocirculația optimă în musculatura activă, mărește tensiunea arterială, contractă vasele splinei și altor depozite sanguine; dilată bronhiile, contribuind la ventilația alveolară; inhibă peristaltismul tractului gastrointestinal și secreția digestivă; mobilizează din ficat resursele glicogenice, dilată pupila etc.

Activarea sistemului trofotrop (parasimpaticul) realizează efectele anabolice și trofotrope, care sunt mai relevante în regiunea tractului digestiv – asigură funcțiile de nutriție, influențează perioadele de odihnă ale organismului – somn lent; produce diminuarea ritmului cardiac, mărește durata diastolică, scade tensiunea arterială, moderează respirația, sporește peristaltica intestinală și secreția sucurilor digestive, produce inhibiția motorie a sistemelor somatice etc.

Hipotalamusul, acest "creier al vieții vegetative", este considerat cea mai diferențiată unitate a SNV, fiind centrul superior de integrare vegetativă.

El reprezintă sediul unui mare număr de centri trofotropi parasimpatici (vasodilatatori, termolitici, glucostatici) și centrii ergotropi simpatici (termogenetici și vasoconstrictori, ai foamei, ai salivației ș.a).

Structurile sistemului limbic (hipocampul, regiunea mediobazală a lobului frontal și cel parietalal al creierului etc.) generează efecte vegetative respiratorii, digestive, circulatorii, modifică termoreglarea și diametrul pupilei. Sistemul limbic participă la reglarea integrală a funcțiilor vegetative, viscerale și endocrine, orientate spre realizarea diverselor forme de activitate: comportamentul sexual și procesele reproductive, alimentația, somnul, atenția, memoria. Sistemul limbic e considerat centrul integrării funcțiilor psihovegetative, deținând un rol hotărâtor în sfera emotivă.

Formația reticulară (FR) este considerată drept verigă de legătură între hipotalamus și creierul limbic.

O bună parte din cei 48 de nuclee și centri, situați în ea (n.reticular lateral, paramedian, gigantocelular, reticulat al punții, al bulbului rahidian etc.), participă la reglarea circulației sanguine, respirației, digestiei, excreției și altor funcții. Acești centri, concomitent cu elementele somatice din FR, asigură componentul vegetativ pentru toate felurile de activitate somatică a organismului.

Sistemul aferent reticular este determinat de interacțiunile cu cerebelul, măduva spinării și structurile cerebrale superioare. Descendent, de la cortexul fronto-temporo-parietal spre FR, vin fibre în componența tractului piramidal; din hipotalamus – cu tractul transversal

posterior; din corpii mamilari – cu fasciculul tectomamilar; etajele superioare reticulare comunică cu cele inferioare prin calea tectoreticulară.

Manifestările disfuncțiilor formației reticulare sunt variate și se pot referi la tulburările activității cardiace, tonusului vascular, respirației, funcțiilor tractului digestiv etc. Fiind un centru integrativ important, formația reticulară prezintă doar o parte din sistemele integrative globale, care includ structurile limbice și neocorticale, în conexiune cu care reglează comportamentul orientat spre adaptarea la condițiile mediului ambiant.

Cortexul cerebral exercită o influență esențială asupra reglării funcțiilor vegetative. Topografia centrilor vegetativi ai cortexului este strâns legată de topografia celor somatici atât în zona senzorială, cât și în cea motorie. Aceasta presupune o integrare concomitentă în ele a funcțiilor somatice și vegetative. La excitarea electrică a regiunilor motorii și premotorii și a circumvoluției sigmoide se constată modificarea respirației, circulației sanguine, secreției sudorale, activității glandelor sebacee, motilității tubului digestiv, vezicii urinare.

Dezechilibrul vegetativ reprezintă dereglări ale funcțiilor vegetative elementare și ale activității de integrare simpatico-parasimpatică și somatică, ce asigură stabilitatea mediului intern al organismului.

Etiologia dereglărilor vegetative

Cauzele, ce provoacă dishomeostaziile vegetative, sunt variate și includ: *factori mecanici și fizici*, ce provoacă întreruperea arcului reflex vegetativ la diferite niveluri, *factori chimici* (toxine exogene, metale grele, substanțe biologic active endogene–mediatori, substanțe sinaptotrope – agoniști, antagoniști, blocanți, inhibitori de enzime, preparate medicamentoase; toxine endogene – porfirie, uremie, autointoxicație gastrointestinală etc.), *dereglări endocrine* (diabet zaharat, hipotireoză, paratireoidită, insuficiență suprarenală etc.), *afecțiuni imune și autoimune* (miastenia, encefalita autoimună), *procese inflamatoare* (encefalita, encefalomielita, ganglionita, truncita, solarita, HIV, herpes, sifilis, lepra etc.), *tulburări psihice* (nevroze, stresul acut sau cronic, suprainformație, etc.), *boli familial-ereditare* (sindromul Riley-Dey, sindromul Bredberi).

Clasificarea dereglărilor vegetative

A. *Suprasegmentare*

1. *Corticale* (ariile vegetative corticale sunt implicate profund în integrarea și coordonarea diverselor forme de activitate somato-vegetativă – digestie, sudorație, secreție urinară, stimularea contracțiilor uterine, comportamentul sexual etc.).

2. *Trunculare* (la acest nivel sunt asigurate condiții optime de integrare a informației sosite pe cale nervoasă sau umorală prin intermediul centrilor organo-vegetativi).

3. *Rinencefalice* (talamice, hipotalamice şi ale formaţiei reticulare) – acest sistem integrativ realizează organizarea comportamentală orientată, menită să adapteze organismul la condiţiile variabile externe şi interne.

B. *Segmentare*

1. *Mezencefalice* (constituie dereglări ale reflexelor pupilare, de acomodare la distanţă sau la lumină, precum şi a reflexelor statice de redresare şi statokinetice).

2. *Bulbare* (dereglări ale reacţiilor neuro-reflexe, cardio-vasculare şi ventilatorii, dereglări ale reflexelor de deglutiţie, salivaţie şi vomă, sughiţul).

3. *Medulare* (dereglări ale reflexelor de micţiune, defecaţie, erecţie şi ejaculare; dereglări ale tonusului vascular – vasodilataţie generală, fenomene de şoc spinal; reacţii cardiovasculare, transpiraţie şi piloerecţie la încordare neuropsihică).

4. *Ganglionare.*

5. *Joncţionale.*

Patogenia dereglărilor vegetative

La bază dereglărilor vegetative stau procesele de supraexcitaţie sau (şi) inhibiţie în neuronii vegetativi periferici, cât şi afecţiunile fibrelor pre- şi postsinaptice corespunzătoare.

Dereglările vegetative suprasegmentare sunt de natură psihovegetativă şi se manifestă atât prin dereglări psihice, printre care domină fenomene depresive, ipocondrice, astenice, isterice, cât şi prin dereglări vegetative viscerale şi sistemice.

În patogenia lor un mare rol îl deţine dereglarea homeostaziei cerebrale şi starea funcţională a creierului. E stabilită legătura dintre apariţia paroxismelor vegetative şi fazele ciclului menstrual, anotimp, factori meteorologici etc.

În patogenia sindromului psihovegetativ a fost demonstrat şi rolul dezechilibrului conexiunii dintre emisferele cerebrale. Astfel, prin metodele psihologică şi electrofiziologică, la bolnavii cu sindroame nevrotice şi dereglări psihovegetative pronunţate se înregistrează atenuarea asimetriei funcţionale a emisferelor cerebrale. Se poate afirma că dereglările psihovegetative reflectă afecţiunea mecanismelor integrative ale creierului, manifestându-se prin patologii psihice, somatice şi motorii. Astfel,

mecanismul tulburării funcţiei integrative a creierului joacă un rol esenţial în patogenia dereglărilor vegetative suprasegmentare.

Deoarece în patogenia sindromului psihovegetativ rolul principal îl deţin bolile psihogene, este indiscutabilă ponderea atribuită stresului emoţional, ca factor ce determină dereglarea funcţiilor sistemelor nespecifice ale creierului, provocând sindromul dezintegrării vegetative.

La baza patologiei organice stă insuficienţa morfologică a stucturilor componente ale formaţiunii limbico-reticulare (s-a demonstrat rolul insuficienţei hipocampului drept în declanşarea paroxismelor vegetative).

În patogenia *dereglărilor vegetative segmentare* un rol important îl deţin mecanismele locale, determinate de implicarea în procesele patologice a neuronilor vegetativi din coarnele laterale ale măduvei, a trunchiului cerebral, a neuronilor ganglionilor simpatici şi periferici, localizaţi în imediata apropiere de organele efectoare, precum şi afecţiunile axonilor respectivi.

Un mare rol îl deţin şi factorii genetici (sindromul Riley-Day), când se determină o afecţiune severă a axonilor neuronilor vegetativi şi somatici, cauzată, probabil, de insuficienţa "factorului de creştere al nervilor", cât şi de reţinerea ontogenetică a procesului de migrare fiziologică a neuronilor. În alte patologii ereditare ale sistemului vegetativ insuficienţa funcţională a neuronilor, în special simpatici, se explică prin activarea proceselor de "îmbătrânire" fiziologică (sindromul Bredberi, hipotensiunea ortostatică în boala Parkinson etc.).

O parte considerabilă de dereglări vegetative se manifestă pe fundalul patologiei endocrine, sistemice, autoimune şi metabolice. Din cele endocrine pe prim plan se clasifică diabetul zaharat, dintre cele autoimune – amiloidoza. În ambele cazuri se observă micşorarea numărului de neuroni în coarnele laterale ale măduvei, în ganglionii vegetativi, dispariţia fibrelor amielinice.

Referinţele literare denotă rolul hormonilor glandelor endocrine în patogenia dezechilibrului vegetativ. Astfel, hormonii tiroidieni şi suprarenali provoacă activarea simpaticului, pe când gonadotropinele activizează parasimpaticul.

În neuro-, plexo- şi radiculopatii în procesul patologic sunt implicate fibrele vegetative din nervii periferici (micşti). Ca factori patogenetici în acest caz se relevă dereglările biochimice ereditare (neuropatia sensorială, amiotrofia Şarco-Mari, siringomielia).

În cazul patologiei vertebrale, intensitatea şi frecvenţa dereglărilor vegetative este determinată de numărul fibrelor vegetative în nervul mixt afectat, cât şi de nivelul compresiunii. Substanţe farmacologice sinaptotrope pot acţiona în mod specific asupra compartimentelor sistemului nervos vegetativ. Astfel, noradrenalina şi efedrina activizează simpaticul, pilocarpina, fizostigmina, acetilcolina, ezerina – parasimpaticul, iar atropina şi scopolamina au acţiune parasimpaticoplegică.

Studierea clinică a patologiei sistemului nervos vegetativ e legată de numele savanţilor Eppinger, Hess (1910), care au creat conceptul despre sindromul vagotoniei şi simpaticotoniei.

Predominanţa simpaticului – *simpaticotonia* – presupune luciul ochilor şi dilatarea pupilei; paliditate; activizarea respiraţiei; puls rapid, creşterea tensiunii arteriale; mărirea activităţii motorii, tremor, parestezii,constipaţii etc. E caracteristică creşterea capacităţii de muncă, îndeosebi seara, a iniţiativei, însoţită fiind de diminuarea memoriei, dereglările de somn.

Predominarea parasimpaticului – *vagotonia* – presupune hiperhidroză şi hipersalivaţie; dermografism roşu; bradicardie, hipotensiune arterială; aritmie respiratorie; contracţia pupilei; adinamie; obezitate. Sunt caracteristice apatia, astenia, rezistenţa fizică scăzută, depresie etc.

Hiperfuncţia stimulată a ambelor componente ale sistemului vegetativ se numeşte *amfotonie.*

Manifestările dereglărilor vegetative

Dereglările vegetative survin în afecţiunile suprasegmentare şi segmentare ale SNV.

Dereglările vegetative *suprasegmentare* includ preponderent sindroame legate de dereglări ale unui anumit compartiment al nivelului respectiv al SNV, în special, hipotalamusul şi formaţia reticulară.

Din manifestările afecţiunilor hipotalamice *centrale* fac parte dereglările endocrino-metabolice şi ale homeostaziei termice), iar din cele *periferice* – diabetul insipid, distrofia adiposogenitală, obezitatea, caşexia, amenoreea etc. De regulă, manifestările enumerate sunt însoţite de dereglări vegetative (hiperhidroză, labilitate vasomotorie, instabilitatea presiunii arteriale şi a pulsului etc.).

Afecțiunile *formațiunii reticulare* determină mutismul akinetic, sindromul pseudomiopatic, hipertensiunea simptomatică, dereglări de somn și veghe etc.

Dereglările vegetative *segmentare* includ *dereglările inervației simpatice și parasimpatice.*

Antagonismul simpatic-parasimpatic în unele cazuri devine interstimulant sau se transformă în veritabil sinergism (este cazul atât al mediației colinergice ganglionare simpatice, ca modalitate de declanșare a verigii adrenergice postganglionare, cât și al inervației simpatice a glandelor sudoripare, care acționează prin intermediul acetilcolinei.

Dereglările inervației simpatice

Simpaticul adrenergic are efecte atât stimulatoare, cât și inhibitoare.

Metabolismul: simpaticul intensifică activitatea organelor implicate în reacțiile catabolice eliberatoare de energie de tip ergotrop (glicogenoliza în ficat, lipoliza în țesutul adipos). Adrenalina provoacă efecte hiperglicemiante, atât directe, rezultate din intensificarea glicogenolizei hepatice, cât și indirecte, prin intermediul complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, eliberator de ACTH și glucocorticoizi. Stimulând indirect secreția de hormoni glucocorticoizi, adrenalina circulantă intensifică fenomenul de gluconeogeneză. Efectele metabolice ale catecolaminelor sunt realizate preponderent de către beta - receptori.

Aparatul cardiovascular. Asupra inimii simpaticul acționează în sens excitator prin mecanism beta-adrenergic, intensificând toate funcțiile mușchiului cardiac (forța de contracție, frecvența, conducerea), sporind aportul de sânge și substanțe nutritive în teritoriul suprasolicitat. Prin același mecanism, stimularea nervilor simpatici ai inimii provoacă dilatația coronarelor în vederea asigurării unui flux sanguin adecvat necesităților. Simpaticul joacă un rol decisiv în menținerea tonusului vascular general. Prezența fibrelor simpatice vasoconstrictoare atât la nivelul arterelor mici și mijlocii, cât și în sectorul venos al arborelui vascular, asigură adaptarea circulației la nevoile locale și generale ale organismului, în funcție de tonusul centrilor vasomotori și de conținutul de cataboliți acizi ai sângelui. Ori de câte ori presiunea sistemică are tendința de scădere, se produc reacții neuroreflexe compensatoare, cu participarea predominantă a nervilor simpato-adrenergici.

Acţiunea locală vasoconstrictoare a noradrenalinei este potenţată de lansarea concomitentă în circulaţie a adrenalinei din medulosuprarenale sub influenţa impulsurilor de la centrii vasomotori pe calea marelui splanhnic.

Aparatul respirator. Activarea adrenosimpatică dilată musculatura bronşică, facilitând schimbul de gaze dintre alveole şi mediu.

Tractul digestiv. La acest nivel simpaticul este inhibitor: produce diminuarea motoricii gastrice şi intestinale, contracţia sfincterelor tractului gastrointestinal, inhibă secreţia glandelor.

Sistemul urinar. Fibrele simpatice în componenţa n.hipogastral inervează preponderent fundul vezicii urinare şi uretra proximală. Ele nu coordonează cu actul micţiunii, dar reglează tonusul vascular şi închid sfincterul intern în actul sexual.

Ochiul. SNV controlează diametrul pupilar şi focalizarea cristalinului. Stimularea simpaticului contractă fibrele radiale ale irisului şi dilată pupila – midriază. Distrugerea fibrelor simpatice faciale provoacă sindromul Horner, caracterizat prin mioză, ptoză, enoftalm, dilatarea vaselor şi anhidroză.

Glandele sudoripare, nazale, lacrimale, salivare. Stimularea simpatică micşorează volumul, sporind concomitent concentraţia secreţiei.

Dereglările inervaţiei parasimpatice

Metabolismul. În timp ce sistemul nervos simpatic intensifică activitatea organelor implicate în reacţiile catabolice eliberatoare de energie de tip ergotrop, parasimpaticul activează funcţiile viscerelor participante la procesele anabolice de refacere şi restabilire a echilibrului de tip trofotrop. La nivelul ficatului, vagusul determină glicogenogeneza şi glicogenopexia.

Aparatul cardiovascular. Predominanţa vagală este însoţită de deprimarea activităţii ritmice a inimii. Stopul cardiac, produs de excitarea electrică a vagului, este de scurtă durată, datorită fenomenului de "eschivare" ventriculară (*escape)*, care permite muşchiului cardiac să-şi reia activitatea contractilă în plină stimulare vagală. Vagul influenţează indirect circulaţia, prin acţiunea sa cardioinhibitoare.

Aparatul digestiv. Efectele de tip anabolic şi trofotrop ale stimulării parasimpatice sunt mai evidente în teritoriul subdiafragmatic, îndeosebi la nivelul tractului digestiv – aici vagusul devine stimulator, ce se manifestă prin activarea motilităţii şi secreţiei gastro-intestinale.

Aparatul respirator. Vagotonia este reprezentată prin bronhospasm.

Sistemul urinar. Organele excretoare (vezica, uretrele) îşi intensifică motilitatea.

Ochiul. Vagusul provoacă spasm pupilar (mioză), hipersecreţia glandelor lacrimale; se implică în procesele de acomodare – prin conracţia muşchiului circular survine paralizia acomodării.

Dereglările vegetative clinic se traduc prin diferite *sindroame vegetative segmentare,* manifestările cărora sunt în funcţie de echilibrul vegetativ şi de efectele fiziologice ale celor două compartimente vegetative.

Sindromul simpatoalgic. Se manifestă prin dureri difuze, cu caracter compresional, dependente de presiunea atmosferică.

Sindromul vascular. E determinat de spasmul sau dilatarea (pareza) vaselor periferice, ce provoacă modificarea temperaturii locale, a coloraţiei tegumentelor şi mucoaselor.

Sindromul trofic. Este caracterizat prin diverse dereglări locale ale troficităţii tisulare (tegumente, mucoase, muşchi), ale articulaţiilor şi ligamentelor.

Sindroamele viscerale. Sunt variate, determinate fiind de particularităţile inervaţiei vegetative ale organelor interne. Astfel trunchiul simpatic drept inervează ficatul, vezica biliară, colonul ascendent, iar trunchiul simpatic stâng transmite ramuri spre cord, splină, pancreas, stomac, colonul descendent şi sigmă. Or, tabloul clinic va depinde de topografia leziunilor periferiei vegetative.

Reflexele vegetative cardiovasculare. În controlul presiunii arteriale şi al frecvenţei cardiace intervin câteva reflexe cardoivasculare. Reflexul baroreceptor constă în următoarele. Baroreceptorii localizaţi în arterele mari, inclusiv în arterele carotide şi aortă, sunt stimulaţi de creşterea presiunii arteriale. Impulsurile sunt transmise în trunchiul cerebral, unde inhibă impulsurile simpatice către cord şi vase, astfel încât presiunea arterială scade până la valorile normale.

Reflexele vegetative gastrointestinale. Porţiunea proximală a tractului gastrointestinal, precum şi rectul, sunt controlate preponderent de reflexe vegetative. De exemplu, mirosul unor alimente apetisante declanşează impulsuri, care ajung în nucleele nn. vagali, glosofaringian şi salivator

din trunchiul cerebral. De aici, pe calea nervilor parasimpatici, ele sunt transmise la glandele secretorii din cavitatea bucală şi stomac, determinând secreţia de sucuri digestive.

Reflexele sexuale. Sunt iniţiate atât de stimuli psihici de la nivelul cerebral, cât şi de stimuli veniţi de la organele sexuale. Astfel, impulsurile de la nivelul central şi periferic ajung în măduva sacrală; la bărbaţi produc iniţial erecţie – funcţie parasimpatică, şi apoi ejaculare – funcţie preponderent simpatică.

Alte reflexe vegetative includ reflexele care intervin în reglarea secreţiei pancreatice, în golirea vezicii biliare, urinare, în excreţia renală, transpiraţie, controlul glicemiei etc.

Existenţa dualităţii şi antagonismului efectelor provocate de cele două compartimente ale sistemului vegetativ a fost premisa formării unei concepţii greşite, conform căreia activitatea simpaticului induce diminuarea capacităţii funcţionale a parasimpaticului şi invers. În realitate, se produce o activare compensatorie în ambele porţiuni ale sistemului vegetativ, care are ca scop readucerea acestuia la indicii homeostatici. Se poate, deci, conchide că SNV influenţează funcţia organelor în sens stimulator sau inhibitor în concordanţă cu necesităţile de moment ale organismului, autonomia funcţiilor organelor interne fiind numai relativă şi suficientă pentru condiţii bazale.

29.6. Dereglările somnului

Somnul este o stare fiziologică reversibilă, caracterizată prin inactivitate somatică şi abolirea relativă şi temporară a conştiinţei, ca o consecinţă atât a unei deaferentări nervoase, cât şi a intervenţiei active a unor mecanisme neuro-umorale complexe, somnul fiind numai o suspendare plăcută şi reversibilă a interacţiunii senzorio-motorii cu mediul înconjurător, obişnuit asociată cu imobilitatea.

Somnul se caracterizează printr-o serie de modificări fiziologice cu o netă predominanţă parasimpatică: închiderea pleoapelor, mioză, relaxare musculară, bradicardie, diminuarea până la dispariţia totală a secreţiei oculare, reducerea metabolismului la un nivel minim etc.

Mecanismele somnului

Alternanţa stării de veghe-somn reprezintă o particularitate a bioritmicităţii proceselor fiziologice, care decurg într-un organism dotat cu sistem nervos. Determinismul bioritmurilor circadiene veghe-somn este reglat printr-un "ceas intern", având o componentă ereditară şi una elaborată în ontogeneză, în funcţie de condiţiile mediului fizic, familial şi social.

O serie de factori, printre care activitatea fizică şi intelectuală, condiţiile de viaţă, variaţiile neperiodice ale programului de lucru etc., pot influenţa durata somnului. Trebuie menţionat efectul emoţiilor şi al durerii asupra ritmului nictemeral (circadian).

Sincronizarea bioritmurilor este controlată de sistemul nervos, endocrin, fiind influențată de intensitatea luminii și de alternanța lumină-întuneric.

Sistemul limbic (în special prin hipocamp) poate produce o stare de excitație sporită a formațiunilor implicate în starea de veghe și o inhibiție a celor implicate în somn, producând trezire și insomnie.

Mecanismele neurofiziologice ale somnului

Asupra mecanismului de producere a somnului au fost propuse mai multe ipoteze.

Conform unei ipoteze, somnul este un *proces pasiv,* datorat oboselii neuronilor, care mențin starea vigilă, constituind astfel o perioadă de odihnă a creierului. Toate datele investigațiilor neurofiziologice, însă, demonstrează că în diferite etape ale somnului activitatea neuronală a creierului nu încetează, ci are o complexitate egală cu cea din starea de veghe.

O altă ipoteză – *a inhibiției active* – susține că în creier există centri, care induc în mod activ starea de somn, prin inhibarea sistemului activator ascendent din formația reticulară.

În determinarea alternanței somn-veghe, în afara structurilor participante la starea de conștiență (trunchiul cerebral și nucleii bazali, formațiunea reticulară – sistemul activator ascendent (SAA), hipotalamusul posterior, scoarța cerebrală, sistemul "centrencefalic"), participă și unele zone ale somnului în număr de cinci, diseminate în porțiunea anterioară a formațiunii reticulare a trunchiului cerebral, situate una la nivel bulbar, alta la nivel pontin și trei la nivelul nucleilor cenușii centrali.

Se cunosc două tipuri comportamentale de somn: somnul lent (faza clasică a somnului) și somnul paradoxal.

Somnul lent (somnul cu unde lente sau faza NREM-*non-rapid eye movement*) este caracterizat electroencefalografic prin unde lente de mare voltaj cu frecvența de 12–14 cicli pe secundă (c/sec). În această fază a somnului se produc o serie de modificări funcționale: diminuarea frecvenței mișcărilor respiratorii cu reducerea ventilației pulmonare, bradicardie, diminuarea ușoară a presiunii arteriale prin scăderea volumului sanguin și vasodilatație periferică, creșterea ușoară a debitului sanguin cerebral, modificări minime în concentrația principalilor constituienți sanguini, creșterea eozinofilelor sanguine și a STH-lui, diminuarea fluxului sanguin renal, ușoară hipotermie, menținerea reflexelor spinale, reducerea tonusului mușchilor scheletici etc.

În afara modificării conștiinței, în faza de somn lent se produc și importante modificări în activitatea SNC: creșterea pragului multor reflexe, posibilitatea apariției reflexelor patologice, diminuarea ușoară a reflexelor osteo-tendinoase, contracția tonică a sfincterelor vezicii urinare și anal.

Somnul cu unde rapide sau paradoxal (faza REM- rapid eye movement) alternează cu perioadele de somn lent. Denumirea respectivă se datorează faptului că în această perioadă individul este foarte agitat, cu mișcări oculare și cu modificări fiziologice diferite de cele din faza de somn lent și care în ansamblu sugerează un somn superficial, deși în realitate profunzimea somnului este mai mare.

Episoadele de somn rapid apar la om la fiecare 80–120 min, sunt regulate și durează 5–30 min, fiind ceva mai scurte în prima parte a nopții, cu tendință de mărire spre dimineață. Maturizarea mai precoce a structurilor cerebrale arhaice, de care depinde somnul paradoxal (trunchiul cerebral, nucleii cenușii centrali, hipotalamusul, hipocampul și sistemul limbic), explică de ce la sugar faza paradoxală a somnului este predominantă, în timp ce la adulți și bătrâni durata ei scade.

Somnul paradoxal este caracterizat electroencefalografic prin unde frecvente, (2–6 c/sec) cu voltaj redus şi ocazional cu ritm alfa. Este caracteristică şi apariţia unor salve de unde monofazice cu frecvenţa 2–3 c/sec ("în dinţi de ferestrău"), adesea de amplitudine foarte mare, în special, în regiunile frontale, care precede salvele sau mişcările rapide oculare.

În faza de somn paradoxal se constată abolirea totală a activităţii musculare scheletice, inclusiv a muşchilor antigravitaţionali şi ai cefei, modificări ale ritmului cardiac şi respirator, modificări ale ECG, o uşoară tendinţă de creştere a presiunii arteriale, vasoconstricţie periferică, diminuarea motilităţii şi creşterea secreţiei acide gastrice la bolnavii cu ulcere gastro-duodenale, scăderea volumului şi sporirea osmolarităţii urinare, erecţie spontană nocturnă etc.

Se susţine că somnul paradoxal se produce printr-o stimulare intrinsecă, periodică a sistemului activator ascendent, suprapus peste mecanismele naturale de somn, suficientă pentru a determina visele, însă insuficientă pentru trezirea persoanei. Somnul paradoxal poate fi desemnat şi ca o expresie a unei funcţii periodice de stocare a informaţiei la nivel molecular. Incidenţa relativ crescută a somnului paradoxal în perioada neonatală, când procesele "plastice" ale memoriei sunt cele mai active, justifică ipoteza intervenţiei acestui tip de somn în procesele de memorie.

Somnul paradoxal pare să depindă de un mecanism periodic situat în punte şi, în special, în nucleul reticulat caudal, constituind un "trigger" al activităţii neuronale tonice ascendente de angajare a cortexului cerebral şi a segmentelor eferente şi pare a fi identic cu cel al stării de trezire. O serie de experienţe demonstrează că multe dintre modificările, ce caracterizează componenţa fazică a somnului paradoxal, sunt iniţiate printr-o activare a nucleelor vestibulari.

Se presupune că somnul cu unde rapide joacă un mare rol în maturizarea funcţională a SNC. Unii autori afirmă că în timpul fazei paradoxale a somnului se produc procese reparative a proteinelor, acidului ribonucleic şi a rezervelor catecolaminice.

Se mai consideră că în faza paradoxală decurg procese esenţiale de consolidare a memoriei. Anume în această fază se produce şi prelucrarea programei de comportament, ce-şi are realizare ulterior în vise. Visele atestă că somnul nu este o stare total lipsită de conştiinţă ca narcoza sau coma. În timpul viselor se aduce în lumina conştiinţei experienţa anterioară (din punct de vedere fiziologic, visele reprezintă o trezire corticală spre lumea interoiară asupra experienţei proprii).

Dacă somnul este considerat ca una din formele de adaptare a organismului la factorii mediului înconjurător, evident că mecanismele serotonin- şi adrenergice ale somnului deţin un rol important în procesele de adaptare în general.

Cele două modalităţi de somn, deşi diferite comportamental, sunt intim legate între ele, în sensul că somnul lent ar acţiona ca un mecanism primar de inducere a somnului paradoxal sau ca o precondiţie a acestuia.

Somnul este unanim considerat ca rezultatul unei activităţi nervoase, dar mecanismele sale fiziologice au fost diferit interpretate: "oboseală sinaptică a neuronilor SAA, suprimarea stimulilor aferenţi interoceptivi activatori, hiperactivitatea centrilor ce induc somnul (prin stimuli monotoni care nu trezesc interes, dar produc fenomenul de obişnuinţă), concomitent cu slăbirea activităţii centrilor de trezire.

S-au acumulat dovezi, care pledează pentru existenţa unor *mecanisme sincronizatoare*, localizate în regiunea rostrală a tractului solitar şi a nucleului reticular ventral adiacent. Ipoteza existenţei, pe lângă sistemul reticulat activator, a unui grup antagonist sincronizator în trunchiul

cerebral inferior apare astfel destul de plauzibilă, rămânând însă nerezolvat mecanismul prin care acest grup își exercită efectele, precum și interacțiunea cu SAA. O explicație simplă și atractivă ar fi aceea că fiecare acționează într-o manieră diferită asupra peacemaker-lui talamic, rezultatul final (somn sau trezire) fiind dependent de gradul relativ al activității fiecărui grup.

Regiunea sincronizatoare poate opera prin inhibiția SAA de care este reciproc legată, ambele fiind influențate de sistemele cortico-reticulate, somnul sau trezirea fiind astfel rezultatul unor interacțiuni mult mai complexe. Distrugerea experimentală a structurilor cerebrale, anterior chiasmei, sau a suprafeței orbitale neocorticale produce hiperactivitate și insomnie, iar stimularea cu frecvență joasă a acestor regiuni determină sincronizare și somn.

Mecanismele biochimice ale somnului

Bazele biochimice ale somnului până în prezent nu sunt pe deplin definite. Este foarte probabil că aminele biogene și, în special, serotonina, să inducă și să controleze stările de veghe și de somn. Implicarea serotoninei în "biochimia" somnului e sugerată de o serie de constatări. Astfel, L-triptofanul prelungește faza paradoxală a somnului, iar rezerpina, care produce o depleție a monoaminelor din creier, exercită un efect similar.

În favoarea participării aminelor biogene în "biochimia" somnului pledează și următoarele constatări experimentale:

a) neuronii nucleelor rafeului median al trunchiului cerebral conțin cantități mari de serotonină, iar porțiunile laterale ale punții – cantități mari de noradrenalină (norepinefrină);

b) depleția serotoninei din creier sau blocarea farmacologică a sintezei acesteia produc o dereglare atât a somnului cu unde lente, cât și a celui paradoxal;

c) administrarea de 5-hidroxitriptofan (precursor al serotoninei) ameliorează somnul în insomnie;

d) administrarea de rezerpină – substanță ce induce depleția serotoninei și norepinefrinei în creier – produce insomnie, în timp ce administrarea de 5-hidroxitriptofan restabilește rapid somnul lent, însă nu și cel paradoxal.

În mecanismele biochimice ale somnului un rol important îi revine norepinefrinei. Astfel, drogurile prin inhibiția sintezei norepinefrinei suprimă somnul rapid, dieta bogată în fenilalanină (precursor al norepinefrinei) provoacă o tulburare atât a somnului, cât și a memoriei.

Blocarea căilor noradrenergice de către 6-hidroxi-dopa, care diminuează conținutul de noradrenalină (NA) în mezencefal, reduce starea de veghe și perioada somnului paradoxal. Amfetamina micșorează durata atât a somnului lent, cât și a celui paradoxal. Posibil, semnificația biologică a somnului constă în menținerea homeostaziei monoaminergice a creierului.

Există dovezi experimentale, care pledează pentru participarea adenozinei la producerea somnului. Injectarea de adenozină în ventriculul cerebral la șobolani prelungește durata somnului lent, pe când cofeina și alte metilxantine provoacă insomnie prin blocarea receptorilor adenozinici.

Este confirmată reciprocitatea și conexiunea sistemelor serotonin- și noradrenergice în mecanismele reglării ciclurilor veghe-somn. Astfel, inhibiția sintezei serotoninei și lezarea nucleelor trunchiului cerebral provoacă insomnie, iar lezarea fusului noradrenergic dorsal provoacă hipersomnie, însoțită de majorarea fazei somnului paradoxal.

Deși serotonina participă în reglarea ambelor faze ale somnului și, în particular, ale somnului paradoxal, mecanismele de bază ale acestuia sunt determinate de sistemul noradrenergic și, probabil, de sistemul colinergic, de neuroni localizați în *locus coeruleus (LC)*, de unde începe

sistemul ascendent noradrenergic. Astfel, colinoliticele (atropina, hemicolina) administrate direct în LC suprimă faza paradoxală a somnului, fiind un argument în favoarea participării mecanismului noradrenergic în declanşarea somnului rapid.

În prezent, din ţesutul creierului, sânge, lichidul cefalo-rahidian au fost separate substanţe, în special de natură proteică, denumite *"factori ai somnului"* (delta-factor, factorul S etc.), care provoacă somnul cu unde lente. Probabil, în faza cu unde lente a somnului se formează factori ce activează mecanismele fazei somnului paradoxal. O dovadă a existenţei factorilor umorali este şi posibilitatea reglării umorale a fazelor somnului.

Aceste date privind heterogenitatea somnului de noapte ca aspect electrografic şi comportamental, precum şi cele privind structurile şi mecanismele biochimice implicate în determinarea lui, au permis o sistematizare şi o interpretare fundamentală a problemelor legate de patologia somnului.

Dereglările somnului

Perturbările somnului sunt frecvent întâlnite. O privare de somn sau o dereglare a ritmului circadian poate să conducă la o deteriorare importantă a activităţii zilnice.

O serie de modificări intrinseci sau extrinseci (mediu, medicamente sau afecţiuni) pot conduce la apariţia unor tulburări de somn sau de ritm circadian.

Tulburările somnului pot fi de ordin *cantitativ* (hiper- sau hiposomnii) şi de ordin *calitativ* (parasomnii).

Dereglările cantitative ale somnului

Insomnia este o tulburare a naturii şi duratei somnului. Insomnia este subdivizată în dificultăţile de adormire (insomnie de adormire), treziri frecvente şi prelungite (insomnie de menţinere a somnului) sau dorinţa de a adormi în continuare în ciuda unui somn cu o durată adecvată (somn non reparator).

Etiologia insomniilor

Cele mai frecvente cauze ale insomniilor sunt aferenţele senzitive şi senzoriale intense, care conduc la o stare de hiperexcitabilitate a sistemelor reticulate de trezire, hiperdinamismele afective corespunzătoare unor situaţii caracterizate prin stres, anxietate sau preocupări "intense", utilizarea unor substanţe medicamentoase (amfetamine, psihotonice, antiserotoninice de tipul paraclorfenilalaninei, cofeină, stricnină, efedrină, atropină şi beladonă, fosfaţi, alcool etilic etc.), bolile psihice (mania, hipomania, schizofrenia, nevrozele, psihozele maniacodepresive), bolile organice ale sistemului nervos central, bolile infecţioase şi febrile, patologiile endocrine (hipertiroidism), bolile organice generale etc.

Patogenia insomniilor

Mecanismele fiziopatologice responsabile de producerea insomniilor rezidă, probabil, în modificările excitabilității formațiunii reticulare şi a structurilor hipnogene (lezarea lor traumatică, tumori, infecții). Acestora li se adaugă unele tulburări biochimice vizând monoaminele cerebrale, care, generate în exces, produc o stare de hiperexcitabilitate a structurilor "vigilizante" sau alterează inducerea somnului lent din caza deficitului de serotonină.

Tipurile de insomnii

Insomnia de scurtă durată apare pe parcursul a câtorva zile până la trei săptămâni. *Insomnia de lungă durată* sau cronică durează luni şi ani şi prezintă reflexul obişnuit al unei situații psihiatrice sau medicale cronice, utilizării unor medicamente sau o tulburare de somn primară.

Din cele mai grave tipuri de insomnii vom menționa următoarele.

Insomnia psihofiziologică este o tulburare de comportament, în care subiectul e preocupat de faptul că nu poate adormi în timpul nopții. În acest caz, tulburarea de somn este declanşată de un eveniment afectiv generator de stres. Aceşti pacienți adorm mai uşor la ore neobişnuite sau atunci când se află în afara locului lor obişnuit.

Insomnia extrinsecă (tranzitorie, situațională) poate surveni după o schimbare de mediu, înainte sau după un eveniment vital important, o boală, un accident profesional, un examen etc. Se manifestă prin creşterea perioadei de adormire, treziri repetate sau trezire matinală precoce.

Insomnia de altitudine se întâlneşte în condiții de hipobarie şi se manifestă prin treziri frecvente după adormire, durata somnului fiind păstrată.

Insomniile viscerale. După cele mai frecvente cauze, ele pot fi digestive (în sindroame dispeptice sau dureroase – ulcer, crize gastrice, constipații), cardiace (prin dispnee de decubit în insuficiențele cardiovasculare, crize de angor sau de astm cardiac), pulmonare (astmul bronşic), urinare (nefrite cronice, nicturie, adenoame de prostată cu polakiurie).

Insomnii organice cerebrale din arteriopatii, tumori, debutul unor meningite, sifilisul nervos, coreea acută gravă.

Insomnii endocrine – boala Basedow, discrinii cu hipersimpaticotonie.

Insomnii nevrotice: constituie cea mai frecventă varietate etiologică. În acest grup se încadrează o mare parte a aşa-ziselor "insomnii esenţiale". Sunt determinate îndeosebi de nevrozele obsesionale, obsesivo-fobice, anxioase şi depresive.

Insomnii psihotice. Se manifestă îndeosebi în cadrul psihozelor acute de tip maniacal, delirant sau confuzional. Electroencefalografic, se remarcă importante fenomene de dezorganizare a somnului. O insomnie în aceste cazuri poate preceda o apropiată reacutizare a simptomatologiei.

Insomnii în cursul toxicomaniilor (prin droguri psihotrope, încetarea administrării de hipnotice etc.).

Insomnii prin intoxicaţii medicamentoase cu digitală, salicilaţi, efedrină.

Insomnii prin consum exagerat de cafea şi ceai.

Hipersomniile reprezintă un exces de somn, care diferă de cel normal prin durată, profunzimea şi bruscheţea apariţiei. Hipersomnia trebuie diferenţiată de starea comatoasă prin caracterul reversibil al somnului. Dualităţii formelor de somn îi corespunde şi o dualitate a hipersomniilor, unele corespunzând fazei de somn lent, iar altele fazei de somn rapid.

Tipurile de hipersomnii

Din punct de vedere fiziopatologic, se deosebesc hipersomnii simptomatice (secundare) şi hipersomnii paroxistice (narcolepsia, catalepsia), continue şi fincţionale, ce diferă de somnul normal prin durată şi profunzime.

Hipersomnia simptomatică (idiopatică) apare într-o serie de boli cerebrale organice, precum encefalita, encefalopatiile toxice sau metabolice, tumori, accidente cerebrale vasculare sau leziuni traumatice. Spre deosebire de comă, din care pacientul nu poate fi trezit, în hipersomnia simptomatică somnul este discontinuu.

Patogenia hipersomniei simptomatice depinde de factorul ce o provoacă. Astfel, în hipersomniile simptomatice din cursul encefalopatiei hepatice (encefalopatia porto-cava din ciroze, tumori hepatice, hepatite etc.) apariţia simptomelor şi a stării de somnolenţă este atribuită unor substanţe toxice rezultate din alterarea funcţionalităţii hepatice. Dintre acestea, mai cunoscut este amoniacul, care, reacţionând cu acidul alfa-cetoglutaric, blochează ciclul

Krebs, perturbând astfel metabolismul oxidativ al celulei nervoase şi întârziind conducerea sinaptică prin inhibiţia colinesterazei.

Hipersomniile din encefalopatia respiratorie (insuficienţa respiratorie cronică, sindromul Pickwick etc.) au la bază un mecanism fiziopatologic complex. Creşterea rezistenţei cutiei toracice şi a plămânilor, obezitatea excesivă mediastinală şi diafragmală împiedică excursurile respiratorii, provoacă hipoventilaţie alveolară, însoţită de hipercapnie. La rândul său, hipercapnia provoacă diminuarea tonusului neuronilor structurilor implicate în mecanismul de trezire şi conduce la o stare de somnolenţă permanentă superficială.

Hipersomniile simptomatice sunt întâlnite şi în cadrul unor boli endocrine, mai ales în insuficienţa corticosuprarenaliană, în hipotiroidie etc.

Unele afecţiuni psihice sunt însoţite de aşa-numitele "hipersomnii psihogene", manifestate prin somnambulism, anxietate, schizofrenie, isterie etc.

Tumorile cerebrale pot produce hipersomnii atât prin afecţiunea directă a structurilor nervoase implicate în mecanismul producerii somnului, cât şi prin hipertensiunea intracraniană.

Hipersomniile în bolile vasculare cerebrale prezintă consecinţa unor tulburări de irigare a regiunilor antrenate (talamus, subtalamus, regiunile pedunculare şi diencefalice).

Hipersomniile funcţionale includ hipersomniile în care nu se poate evidenţia nici o cauză organică generatoare a excesului de somn. O dată cu individualizarea celor două forme de somn, s-au creat premize pentru diferenţierea unor hipersomnii funcţionale, care corespund somnului lent, de altele, ce corespund somnului paradoxal (narcolepsia). Sunt descrise unele hipersomnii simple "esenţiale" (diurne sau nocturne), în care somnul, deşi durează mult, nu este însoţit de alte manifestări clinice sau anomalii bioelectrice.

Hipersomniile funcţionale pot dura câteva ore, zile, chiar săptămâni şi pot să apară la intervale de o lună până la câţiva ani. Alte hipersomnii funcţionale sunt însoţite de tulburări ale respiraţiei, de aşa-numita *apnee de somn*.

Cea mai importantă formă individualizată clinic este sindromul narcoleptic.

Narcolepsia este definită ca un sindrom de origine necunoscută, caracterizat prin anomalii ale somnului, incluzând somnolența diurnă exagerată, somn nocturn patologic și manifestări anormale ale somnului REM; ultimele apar sub forma instalării bruște a somnului REM și a corelatului proceselor inhibitorii caracteristice, cataplexia și paraliziile de somn; somnolența diurnă, cataplexia și, mai rar, paraliziile de somn și halucinațiile hipnagogice sunt simptomele majore ale bolii.

29.7. Dereglările conștiinței

Conștiința desemnează o stare corticală particulară, caracterizată printr-o sensibilitate specială, individuală, la stimuli interni sau externi, marcând o conștientizare a persoanei proprii și a mediului ambiant. Conștiința reprezintă un aspect al funcționării creierului, este deci un fenomen nervos, propriu organismelor posesoare de sistem nervos central bine dezvoltat, devenind progresiv mai complexă, pe măsura dezvoltării filogenetice și atingând gradul maxim la om, concomitent cu apariția limbajului – fenomen esențial, care a contribuit la dezvoltarea ei.

Sunt definite trei niveluri ale conștiinței:

a) conștiința elementară, care asigură nivelul de veghe, de vigilență, de prezență temporo-spațială (al cărei substrat neurofiziologic este prezent atât la om, cât și la animale);

b) conștiința operațional-logică, în care procesele intelectuale, perceptuale și de gândire au coerență și reflectă realitatea în mod real;

c) conștiința axiologică, de opțiune pentru anumite valori în funcție de criteriile sociale.

Conștiința presupune *percepție* (reflectarea în SNC a evenimentelor din lumea înconjurătoare), *memorie* (un stocaj și destocaj continuu de informații asupra evenimentelor interne sau externe), *integrare gnostică, atenție, activitate volițională, afectivitate etc.* Nivelul conștiinței depinde de nivelul de excitabilitate cerebrală, impunând sistemului nervos inițial starea de veghe.

Prin urmare, conștiința desemnează funcția de sinteză integrativă a întregului sistem nervos, care, pe fundalul stării de veghe, integrează mesajele parvenite prin aferențele senzitivo-senzoriale din mediul extern sau intern al organismului.

Aspecte morfo-funcționale

Conștiința implică existența și funcționarea unui complex de sisteme aferente senzitivo-senzoriale și a unor centri coordonatori, flexibili funcțional, care înregistrează, transformă în mesaj și coordonează efectele stimulilor. La nivelul centrilor, mesajele capătă o anumită semnificație, sunt integrate, iar răspunsurile sunt ulterior îndreptate pe căi eferente.

Există patru formațiuni nervoase importante, responsabile de activarea și de trezirea corticală, respectiv, de menținerea stării de veghe:

- formația reticulară a trunchiului cerebral (îndeosebi din mezencefal, constituind sistemul activator ascendent (SAA), care deține rolul fundamental în menținerea stării de veghe, fără de care discriminările senzitivo-senzoriale, ca și efectele eferente adecvate, ar fi imposibile;

- talamusul nespecific, cuprinzând sistemul de proiecţie difuz talamic (S.P.D.T.);
- hipotalamusul posterior.
- scoarţa cerebrală şi, în special, allocortexul, rinencefalul, sistemul limbic, comul Ammon, hipocampul şi amigdala.

Sistemele de conducere a excitanţilor către cortexul cerebral se subdivizează în:
- sistemul specific, ale cărui căi primesc impulsuri nervoase numai de la un anumit tip de receptori specializaţi, conducându-le ulterior pe căi pansinaptice, cu viteză mare şi proiectându-le în mod localizat pe ariile corticale specializate ale analizatorului respectiv;
- un sistem nespecific, din care face parte şi formaţia reticulară pe ai cărei neuroni converg impulsuri, ce insinuează informaţii multisenzoriale şi sunt conduse pe căi multisinaptice cu viteză mai mică, sunt proiectate difuz pe întreg cortexul.

Fluxul continuu al impulsurilor reticulare ascendente menţine o depolarizare a neuronilor cerebrali şi această depolarizare subliminară, care pune scoarţa în stare de veghe sau de alertă, facilitează acţiunea impulsurilor senzoriale şi asociative specifice.

Un nivel normal al conştiinţei este funcţia de activare a emisferelor cerebrale de grupele neuronale, având sediul la nivelul SRA din trunchiul cerebral. Toate aceste elemente, precum şi interconexiunile lor trebuie să rămână intacte pentru ca starea de conştiinţă să fie normală.

Pentru a funcţiona normal, formaţiunile centrale au nevoie de anumite condiţii: integritate anatomică, activitate metabolică normală (oxigenare corespunzătoare, metabolism glucidic intracelular normal etc.), homeostazie hidroelectrolitică şi acido-bazică etc. În cazul în care una sau mai multe din aceste condiţii nu sunt asigurate, se produc alterări ale funcţiei formaţiunilor centrale integrative, având drept urmare tulburări ale stării de veghe până la pierderea cunoştinţei.

Dereglările conştiinţei

Etiologia. Diverşi factori pot induce dereglări de conştiinţă sub aspecte diferite, de la tulburări uşoare, cum ar fi stările de agitaţie, obnubilare, letargie, până la abolirea completă a acesteia în starea de comă.

Factorii etiologici se pot grupa în *primari* (acţionează direct asupra SNC – traume, infecţii, intoxicaţii exogene cu toxine neuro- şi psihotrope, dereglări cerebrovasculare şi de lichid cefalorahidian, neoplazii) şi *secundari* (procese patologice extracerebrale cu implicarea ulterioară a structurilor nervoase – insuficienţa respiratorie, circulatorie, hepatică, renală, dereglări endocrine, metabolice etc.).

Patogenia este determinată atât de caracterul factorului patogen, cât şi de particularităţile morfo-funcţionale ale structurilor nervoase implicate în procesul patologic.

Astfel, în afecţiunile *primare* ale SNC drept factor patogenetic se pronunţă diminuarea debitului sanguin cerebral, care ulterior induce dereglarea metabolismului neuronal şi glial.

În afecțiunile *secundare* ale SNC mecanismele patogenetice sunt multiple (hipoxia și hipercapnia, hiperamoniemia, alcaloza, intoxicația cu produși nedetoxicați, tulburări electrolitice grave etc.).

Clasificarea dereglărilor de conștiință

Alterările de conștiință se clasifică în cele de scurtă și lungă durată.

Din alterările de conștiință de scurtă durată fac parte lipotimia și sincopa.

Lipotimia (leșinul) reprezintă o tulburare parțială a conștiinței indusă de un șir de factori, precum ortostațiunea, mediul ambiant inadecvat, tensionare psihică etc. Persoana amețește, devine palidă, prezintă epigastralgii, sialoree, diaforeză, tulburări vizuale etc.

Sincopa (din grecescul synkoptein – a tăia) este o scurtă pierdere de conștiință ce rezultă dintr-o scădere acută a fluxului sanguin cerebral, cu suprimarea totală a funcțiilor vitale, consecință a insuficienței activității cardiace, respiratorii și suprimării irigației cerebrale. Durează de la câteva secunde până la minute. Bolnavul cade brusc, este inert, hipoton, are pulsul slab, aritmic, zgomotele cardiace sunt slabe, presiunea arterială foarte scăzută. La ieșirea din sincopă prezintă amnezie pentru perioada crizei.

Cauzele sincopelor sunt extrem de variate, dar mecanismul patogenic este comun – reducerea aportului de oxigen la nivelul SNC, cuplată cu insuficiența mecanismelor compensatorii, datorită fie unei reduceri reflexe a întoarcerii venoase la inimă, fie răspunsului inadecvat al inimii la necesități sporite, care necesită o creștere a debitului cardiac.

Sincopele se clasifică în *cardiace* (în aritmii, ateroscleroză coronariană obstructivă, tumori atriale (mixoame) și trombozele valvelor, stenoze orificiale și boli congenitale ale cordului), v*asodepresoare* (emotive și reflexe), *posturale* (hipotensiunea ortostatică) etc.

Din alterările de conștiință de lungă durată fac parte obnubilarea, soporul, stuporul, coma.

Obnubilarea conștiinței reprezintă reducerea stării de veghe și vigilenței, care poate include *hiperexcitabilitatea și iritabilitatea*, ce alternează cu o *stare de somnolență* (implicând dereglări de atenție).

Soporul reprezintă o obtuzitate sau lentoare mintală, o reducere ușoară până la moderat a stării de alertă, însoțită de un interes scăzut față de mediul ambiant.

Stuporul este o stare de somn profund sau o stare de areactivitate comportamentală similară, în care subiectul poate fi trezit numai prin stimuli puternici şi repetaţi.

Coma reprezintă un sindrom clinic caracterizat printr-o gravă perturbare cantitativă a conştiinţei cu alterarea profundă a funcţiilor de relaţie şi păstrarea până la un anumit grad a celor vegetative (respiraţia, circulaţia).

Deşi această stare clinică de gravitate extremă se aseamănă cu somnul, ea se particularizează prin faptul că în comă pacientul devine areactiv la stimuli de orice natură.

Etiologia. Deseori coma survine după o criză epileptică, hemoragie subarahnoidiană, supradozare medicamentoasă, diabet etc.

Fiziopatologia comei se bazează fie pe o distrucţie mecanică a teritoriilor cheie din trunchiul cerebral sau a cortexului (coma anatomică), fie pe o dereglare globală a proceselor metabolice cerebrale (coma metabolică).

Medicamentele depresoare ale SNC, anestezice şi unele toxine endogene pot produce o comă prin inhibiţia simultană a sistemului reticularascendent (SRA) şi a cortexului cerebral.

Mecanismele fiziopatologice de producere a sindromului comatos variază în funcţie de etiologie şi localizarea leziunilor cerebrale. Din acest punct de vedere, există trei categorii majore de comă:

- come toxico-metabolice (afectarea globală a metabolismului cerebral);
- come prin leziuni supratentoriale;
- come prin leziuni subtentoriale.

De exemplu, în *coma uremică* prevalează intoxicarea organismului cu produşi azotaţi (uree, creatinină, acid uric), la care se adaugă tulburări grave ale echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic, hiperkalemie etc.

În *coma hepatică* pe prim plan se situează hiperaminoacidemia, hiperamoniemia, alcaloza, hipoxia cerebrală. Acţiunea toxică a amoniacului asupra ţesutului nervos s-ar datora acţiunii nefavorabile asupra proceselor funcţionale prin blocarea acidului alfa-cetoglutaric, acidului glutamic şi sustragerea ATP, necesar altor procese funcţionale ale celulei nervoase. Astfel, comele hepatice sunt produse, deci, de trecerea în circulaţia generală a metaboliţilor intestinali nedetoxifiaţi de ficat, de tulburări electrolitice grave,

exces de proteine alimentare, prezența unui aldosteronism cu tendință spre retenție hidrică și edem cerebral.

În *coma diabetică* se instalează un dezechilibru hidro-electrolitic, realizându-se în final o hipertonie plasmatică, o hemoconcentrație accentuată și deshidratare celulară. Deshidratarea este produsă prin glucozurie și poliurie și implică creșterea corpilor cetonici în sânge, cu majorarea concentrației radicalilor acizi. Cetoacidoza diabetică, asociată tulburărilor hidro-electrolitice, determină grave tulburări metabolice la nivelul SNC, prin perturbarea echilibrului de membrană celulară, prin ieșirea ionilor de potasiu din celulă și influxul ionilor de sodiu. În patogenia comei diabetice un rol important i se atribuie reducerii consumului de glucoză în țesutul cerebral și scăderii progresive a consumului de oxigen. S-a sugerat că cetoacidoza ar împiedica utilizarea glucozei celulare prin inhibarea penetrației ei intramitocondriale – fenomen ce constituie rezultatul tulburărilor ionice, care antrenează, la rândul lor, un edem mitocondrial. Se încearcă explicarea tulburărilor neurologice din coma diabetică prin concentrația crescută de AGAB, care ar determina o inhibiție directă a transmiterii neuronale.

Coma eclamptică (toxicoză gravidică sau pseudouremia) se realizează prin creșterea bruscă a presiunii intracraniene în ischemie, care conduce la stază, cu creșterea permeabilității și edem. Se produce în acest fel o jenă în circulația lichidului cefalorahidian și în interiorul sistemului nervos central, cu tulburări de nutriție a celulelor nervoase. În cazul dat, coma se accentuează și prin instalarea insuficienței renale.

În *coma prin procese expansive intracraniene* se produc fenomene de focar, asociate cu un sindrom de hipertensiune intracraniană și semne de compresiune ale trunchiului cerebral – anizocorie cu midriază și tulburări cardio-respiratorii grave.

Ca mecanism etiopatogenetic în *coma din insuficiența respiratorie* se particularizează hipercapnia.

În *comele tireotoxice*, în urma sporirii consumului celular de oxigen sub efectul excesului catecolaminic și tiroxinic, se creează tulburarea metabolismului celular, cu acidoză plasmatică și transmineralizare, o suferință celulară generalizată cu predominanță cardiacă și nervoasă (hipotalamică și corticală).

În patogenia *comelor vasculare cerebrale* (hemoragia, ischemia, embolia cerebrală şi encefalopatia hipertensivă) se pronunţă diminuarea debitului cerebral cu dereglarea ulterioară a metabolismului neuronal sau glial, atât prin deprivarea de oxigen, substraturi energetice şi cofactori metabolici, cât şi prin acumularea de cataboliţi.

Decesul cerebral este starea, în care toate funcţiile cerebrale, inclusiv cele corticale, subcorticale şi ale trunchiului cerebral, sunt ireversibil pierdute, cu pierderea ulterioară a controlului asupra centrilor inferiori responsabili de a coordona respiraţia şi cu absenţa activării cortexului cerebral prin căile reticulare ascendente.

Etiologia: traumatismul craniocerebral, hemoragia intracraniană spontană (anevrism, hemoragie hipertensivă). Celelalte cazuri de moarte cerebrală sunt secundare ineficienţei tratamentului într-o gamă de boli neurologice (tumori, infecţii) sau după eşecul resuscitării cardiopulmonare în cazurile morţii provocate de cauze extracraniene.

29.8. Dereglările activităţii nervoase superioare. Nevrozele

Nevroza, potrivit concepţiilor contemporane, se determină ca o boală, condiţionată de situaţia conflictuală psihogenă acută sau cronică extraordinară în urma tulburării interrelaţiilor umane, ce se manifestă cu precădere prin dereglarea funcţiilor sistemelor emotiv, vegetativ şi endocrin.

Nevroza se caracterizează prin reversibilitatea dereglărilor patologice, independent de vechimea procesului, prin specificitatea manifestărilor clinice cu dominarea perturbărilor emoţional afective şi somatovegetative, prin păstrarea atitudinii critice a pacientului faţă de boală. Particularităţile tabloului clinic al nevrozei depind nu numai de caracterul situaţiei conflictuale şi emotive, dar şi de personalitatea individului, specificând diverse variante clinice.

Etiologia nevrozelor

În prezent e acceptată concepţia unei etiologii multifactoriale a nevrozelor. Diversitatea factorilor etiologici se poate grupa în trei categorii: biologici, sociali, psihogeni. Fiecare din factorii etiologici deţine ponderea respectivă în instalarea unui anumit tip de nevroză.

Nevroza se consideră ca o reacţie la amploarea stresului psihosocial, proporţională cu poziţia socială a individului. Patogenitatea circumstanţelor vitale se manifestă doar în îmbinare cu atitudinea individului faţă de ele. Astfel, patogenia nevrozei este o reacţie la stres a unui psihic vulnerabil, cu un conflict interior dureros, la persoanele neantrenate sau depăşite, ca poziţie socială şi pregătire, de răspunderile sociale mereu în creştere.

Patogenia nevrozelor

Conceptul neurodinamic al nevrozelor prezintă prima încercare de a explica mecanismele de formare a nevrozelor, bazându-se pe conceptul lui I.Pavlov despre tipurile activităţii nervoase superioare. Astfel, prin nevroză se subînţelege dereglarea de lungă durată a activităţii nervoase superioare, provocată de supraîncordarea proceselor nervoase din scoarţa cerebrală sub acţiunea excitanţilor neadecvaţi ai mediului ambiant. Tipul activităţii nervoase superioare deţine rolul de substrat, care fie că predispune, fie că împiedică dezintegrarea proceselor nervoase (neurastenia apare la indivizii şi tipul slab dezechilibrat sau puternic; isteria – la indivizii cu prevalarea subcortexului etc.).

Conform acestui concept, la baza activităţii nervoase superioare stă corelarea a trei sisteme: subcortexul (instinctele), sistemul de semnalare corticală, care reflectă lumea înconjurătoare şi sistemul de semnalare, care asigură interacţiunea individului cu sfera cocială. Pentru nevroze este caracteristică dezintegrarea activităţii sistemelor respective şi a interrelaţiilor dintre ele, ce îşi află exprimare într-o diversitate de forme clinice.

Studiile neurofiziologice contemporane au permis aprofundarea concepţiilor lui I. Pavlov despre mecanismele patogenetice ale nevrozelor. Datorită lor, a fost elucidat rolul formaţiei reticulare în determinarea substratului morfologic al acţiunilor asupra scoarţei cerebrale din partea regiunilor subcorticale, au fost explicate mecanismele corelaţiei dintre dereglările activităţii nervoase superioare şi tulburările vegetativ-endocrine.

În patogenia nevrozelor un rol important îl deţin două mecanisme fiziopatologice: activarea sistemelor aferente şi eferente ale creierului şi dezechilibrul activităţii integrative ale creierului, îndeosebi al complexului limbico-reticular, ce, posibil, determină tipul nevrozei. Astfel, patologia complexului hipotalamus – regiunea frontală a scoarţei cerebrale induce

nevroza isterică sau cea obsesivă, în timp ce disfuncţia complexului hipocampamigdalar provoacă neurastenia.

La baza formării *nevrozelor experimentale* drept factor patogenetic serveşte următoarea triadă "informaţională":

1) necesitatea prelucrării unui volum mare de informaţie;

2) deficitul de timp rezervat creierului pentru prelucrarea informaţiei respective;

3) nivelul înalt al motivaţiei.

E necesar de menţionat că nevrozele experimentale şi cele clinice nu sunt identice – nevrozele experimentale servesc doar drept model al celor clinice şi sunt destinate pentru determinarea legităţilor biologice ale dereglărilor nevrotice.

Conceptul neurochimic al nevrozelor se bazează pe teoria lui H. Selye despre stres, îndeosebi cel emotiv, determinând nevroza drept model de stres emoţional cronic. Examenul biochimic relevă perturbări cantitative esenţiale ale catecolaminelor, în special al adrenalinei şi noradrenalinei, la indivizii cu nevroze. Astfel, cel mai jos nivel al dopaminei a fost stabilit în neurastenie, pe când la bolnavii cu obsesii nivelul catecolaminelor îl depăşeşte pe cel normal.

Un mare rol în patogenia nevrozei i se atribuie *complexului hipotalamus-hipofiză-suprarenale,* care participă în menţinerea homeostazei fiziologice şi emoţionale. La indivizii cu nevroze se apreciază o diminuare cantitativă a glucocorticoizilor şi creşterea nivelului mineralocorticoizilor. Se presupune că hipersecreţia îndelungată a catecolaminelor, sub acţiunea factorilor stresanţi în cadrul nevrozelor, induce reducerea funcţiei sistemului hipofizar suprarenal, datorită secreţiei excesive a hormonului adrenocorticotrop.

În patogenia nevrozelor se implică şi structurile serotoninergice ale hipotalamusului şi a mezencefalului (nivelul serotoninei creşte doar în stresul de scurtă durată, pe când în cel îndelungat activitatea sistemului enterohromafin rămâne pe parcurs stabilă).

În procesele de activare aferentă a scoarţei, paralel cu mecanismele adrenergice, se implică şi cele colinergice. Experimental s-a determinat o disociere a mediatorilor în neurastenie: nivelul excreţiei catecolaminelor

crește, pe când cel al acetilcolinei se micșorează. Nevrozele obsesive se caracterizează printr-un paralelism al activității cuplului acetilcolină-adrenalină.

Un rol determinant în patogenia reacțiilor vegetative în cadrul nevrozelor i se atribuie histaminei – substanță cu acțiune preponderent parasimpatică, ce se include în mecanismele nervoase centrale și periferice. Histamina intensifică sinteza acetilcolinei, concomitent inhibă activitatea colinesterazei.

Investigările biochimice relevă unele dereglări ale proceselor metabolice la bolnavii cu nevroze, în particular al metabolismului glucidic, lipidic, al sărurilor minerale și al celui energetic. Astfel, s-a stabilit o reactivitate mărită a sistemelor ce reglează nivelul glucozei în sânge, o tendință spre hipocaliemie, hipofosfatemie, hipernatriemie însoțită de eozinofilie, hipoholesterinemie, activarea peroxidării lipidelor, diminuarea proceselor anaerobe, însoțită de creșterea celor aerobe ale metabolismului energetic, ultima fiind considerată drept reacție de adaptare survenită în urma diminuării proceselor metabolice din scoarța cerebrală la indivizii cu nevroze.

În nevroze se relevă tendința de creștere a concentrației bazale în plasmă a alfa- și gama-endorfinei, îndeosebi în neurastenie și nevroza obsesivă.

În patogenia nevrozelor se stabilește o corelare bine determinată între starea funcțională a SNC și nivelul activității sistemelor hipofizar-adrenalice, simpato-adrenalice, enterocromafine, al glandei tiroide etc., care în mare măsură determină complexitatea reacțiilor biologice în această patologie. Astfel, stresul psihoemoțional, care servește drept cauză patogenetică a nevrozei, inițiază atât dereglări funcționale ale sistemului nervos central, cât și morfologice: destrucție membranală, degenerarea neuronală, dereglări microcirculatorii locale etc.

Dependența stării emotive, a funcțiilor vegetative și endocrine de starea funcțională a complexului limbico-reticular, a hipotalamusului și a altor structuri ale creierului este indiscutabilă.

Dereglările funcțiilor hipotalamusului și ale regiunilor din vecinătatea lui, provocate de anumite cauze, generează o dezintegrare monotipică a activității sistemelor emotive, vegetative și endocrine. În cazul în care aceste dereglări survin consecutiv unei situații conflictuale, acestea sunt considerate de *natură nevrotică*, iar dacă sunt postinfecțioase sau posttraumatice, se

consideră de *tip nevrotic*. În ambele cazuri, tabloul clinic constă din îmbinarea simptomelor de labilitate emotivă şi vegetativă cu dezechilibrul endocrin.

Atât stările dr natură nevrotică, precum şi cele de tip nevrotic sunt însoţite, de regulă, de manifestări secundare de insuficienţă de atenţie, memorie, de epuizarea psihică, toate fiind incitate de reducerea funcţiilor complexului limbico-reticular, ce activează scoarţa cerebrală.

Nevroza reprezintă o dereglare psihogenă a activităţii complexului limbico-reticular, care apare la dezintegrarea funcţiilor sferelor emotive, vegetative şi endocrine. Această dereglare este mai accentuată în cazul în care trauma psihică a fost precedată de boli, intoxicaţii sau pe teren genetic nefavorabil.

Conţinutul sindroamelor neuropatologice în caz de nevroze este determinat de nivelul formaţiunilor SNC, ce intră în componenţa *sistemelor patologice*.

Pentru majoritatea nevrozelor e caracteristică şi dereglarea funcţiilor viscerelor. Anume acest proces de "dizreglare" e considerat ca fiind primordial în patogenia tuturor dereglărilor SNC, şi în particular a nevrozelor. Chiar şi în cazul în care dereglările nevrotice apar în urma afectării nemijlocite a structurilor nervoase, în mecanismele lor patogenetice se includ perturbări ale proceselor neurochimice şi biofizice.

Astfel, dereglările nevrotice prezintă o patologie dizreglatorie a sistemului nervos, care se manifestă la diferite niveluri de organizare morfo-funcţională prin mecanisme patogenetice proprii nivelului respectiv. Aici pot fi menţionate următoarele: dereglarea proceselor membranare şi funcţiei canalelor ionice, interacţiunea mesagerilor secundari în sistemul semnalizării intracelulare, perturbarea transmiterii informaţiei, dereglarea sintezei, stocării şi recepţionării substanţelor care realizează interacţiunea intercelulară.

Un rol important în patogenia nevrozelor revine particularităţilor genotipului şi dereglărilor proceselor genomice ale neuronului (supresia şi expresivitatea genelor, apariţia genelor recombinate etc.).

Factorii genetici deţin un rol important în producerea nevrozei anxioase şi a celei obsesionale; ei sunt insignifianţi în depresiunile nevrotice, isteria de conversiune şi tulburările de tip fobie simplă. Conform ultimelor date, din tulburările anxioase numai anxietatea generalizată ar avea un substrat genetic

neimportant, pe când forma panică şi agrofobia conţin în patogenia sa un factor ereditar important.

Ca o consecinţă sau o expresie a patologiei dizreglatorii a SNC, inclusiv a nevrozelor, poate fi menţionată hiperactivarea neuronilor, formarea "generatorilor excitaţiei patologice mărite" şi a sistemelor patologice. Astfel, în cadrul nevrozelor se formează sisteme patologice, în care, în calitate de verigă definitivă evoluează un organ visceral concret, dereglarea funcţiei căruia determină tabloul clinic al sindromului neurovisceral.

Simptomele neurosomatice ale nevrozei pot anticipa cele psihonevrotice şi persista după dispariţia clinică a acestora.

În patogenia nevrozei se evidenţiază două forme de dereglare a activităţii creierului: tulburări cauzate de *astenizarea* sistemului nervos şi tulburări cauzate de funcţionarea *sistemului patologic*. Un rol important i se atribuie insuficienţei funcţionale a proceselor nervoase, perturbării metabolismului, influenţelor patogene exo- şi endogene. Nevroza poate fi expresia diminuării funcţionale a sistemelor fiziologice, sub acţiunea sistemelor patologice, care pot provoca fie o inhibiţie radicală a structurilor nervoase, fie abolirea funcţiilor acestora.

Orice sindrom nevrotic reprezintă o exprimare concretă a dereglărilor activităţii nervoase superioare şi a comportamentului. La indivizii cu tipul inert al activităţii nervoase superioare un excitant emoţional sau biologic poate provoca dereglări profunde şi persistente în sfera psiho-emoţională. Aceleaşi dereglări survin şi la indivizii cu tipul labil al activităţii nervoase superioare, doar în cazurile influenţelor psihotraumatizante cronice.

Se presupune formarea unor determinante patologice atât în sfera sistemului nervos central, cât şi în comportamentul psihic, activate de stimuli specifici, ce au provocat formarea acestora.

S-a elaborat şi ipoteza existenţei în creier a *"punctului de veghe"*, care reprezintă o formaţiune a creierului de o excitabilitate selectivă avansată şi care apare sub acţiunea unor excitanţi de situaţie, având un rol de mecanism declanşator al procesului patologic în SNC. Aceste "puncte de veghe" se pot forma în creier în diverse situaţii, dar dispar o dată cu lichidarea acţiunii stimulilor, ce le-au generat. În cazul când "punctele" persistă un timp îndelungat şi provoacă reacţii, ce nu mai corespund necesităţilor organismului

şi situaţiei respective, ele îşi asumă rolul determinantelor sistemelor patologice ale comportamentului neadecvat sau patologic.

Clasificarea nevrozelor

Se disting următoarele forme principale de nevroze: forma *astenică* (neurastenia, psihastenia), *isterică* (isterio-neurastenia) şi *obsesivă*. Această clasificare a nevrozelor este în conformitate cu conceptul lui I. P. Pavlov despre tipurile activităţii nervoase superioare:

- puternic, neechilibrat, mobil; corespunde temperamentului coleric;
- puternic, echilibrat, mobil; corespunde temperamentului sanguinic;
- puternic, echilibrat, inert; corespunde temperamentului flegmatic;
- slab, neechilibrat; corespunde temperamentului melancolic.

Ca parametri ai activităţii nervoase superioare servesc capacitatea consolidării reflexului condiţionat, expresivitatea şi trăinicia lui, forţa inhibiţiei interne şi externe, viteza iradierii şi concentraţiei proceselor de excitaţie, gradul flexibilitatăţii la influenţe psihice patogene.

În compartimentul nevroze sunt incluse şi astfel de forme nozologice, cum ar fi: enurezisul, crampele profesionale, ticul nervos, situaţii nevrotice particulare.

Nevroza astenică (neurastenia) a fost descrisă de medicul american Gh. Bard (1869) ca o boală ce apare în urma unei lupte supraîncordate pentru existenţă. Actualmente neurastenia se consideră una din formele fundamentale de nevroză. Ea apare mai frecvent la persoanele cu tip nervos echilibrat în urma supraîncordării proceselor nervoase fundamentale (excitaţiei sau inhibiţiei), provocate de excitanţi cu forţă exagerată sau la acţiune îndelungată sau din cauza alternării rapide a acţiunii factorilor excitativi şi celor inhibitori ("ciocnirea" proceselor de excitaţie şi inhibiţie).

Deoarece inhibiţia activă internă este un proces mai fragil şi mai vulnerabil, ea se afectează în primul rând. În acest mod, esenţa patofiziologică a nevrozei astenice constă în predominarea proceselor de exitaţie asupra inhibiţiei atenuate. Din această cauză, tabloul clinic al maladiei se manifestă prin excitabilitate exagerată, iritabilitate, irascibilitate.

Neurastenia este provocată mai frecvent de situaţii conflictuale persistente, ce conduc la o suprasolicitare emotivă îndelungată, deşi poate fi şi consecinţa unui stres emotiv acut. Factorii, ce provoacă boala, sunt foarte diferiţi: situaţii

nefavorabile familiale sau profesionale, sărăcia materială, ruinarea stereotipului vital, neîncrederea în ziua de mâine, emoţiile negative etc.

Baza clinică a sindromului neurastenic o constituie excitabilitatea exagerată şi epuizarea uşoară, ce se manifestă prin impulsivitate, hipersenzitivitate la durere, lumină, excitanţi tactili şi auditivi, percepere acutizată a impulsaţiei din ţesuturi şi organe, care provoacă parestezii sau sinestezii în cutia toracică, în abdomen sau în alte organe viscerale, fiind diagnosticate ca nevroze cardiace, cardiovasculare, intestinale etc. Este caracteristică şi cefaleea cu caracter constrictiv ("simptomul de cască" descris de Hipocrate), labilitatea emotivă şi vegetativă, hiperreflexia, dermografismul modificat, hiperestezia totală, distragerea, epuizarea exagerată, scăderea potenţei sexuale, frigiditatea şi dismenoreea.

Nevroza isterică (isterio-neurastenia) este cunoscută din antichitate, termenul "isterie" aparţinând filozofului antic Platon.

I. Pavlov considera că această formă de nevroză apare la indivizii cu tip "artistic" şi activitate corticală slabă.

Manifestările isteriei pot fi apreciate ca o particularitate de "refugiu" în boală sau ca un "deşeu" involuntar apărut în starea agravată a bolnavului, stimulat de cei din jur prin compătimire şi atenţie exagerată. Persoanele cu isterie percep boala cu o "plăcere condiţionată" şi nu doresc să se trateze. Pe fundalul creşterii labilităţii emotive şi vegetative sunt posibile diverse tulburări funcţionale, ce pot imita forme de patologie organică. Bazându-se pe cunoştinţele dobândite şi pe comportările altor bolnavi, istericii reproduc cu succes tabloul clinic al diverselor boli cu procese distructive în sistemul nervos şi în alte organe şi ţesuturi ("marea simulantă").

Manifestările isteriei survin atât în urma consolidării şi amplificării diverselor tulburări funcţionale primare neisterice, cât şi sub influenţa mecanismului de sugestie şi autosugestie, conform închipuirilor bolnavului despre simptomele unei sau altei boli imitate de el. Bolnavii au o "plăcere şi dorinţă condiţionată". Caracterul acestor închipuiri în limite mari poate condiţiona o variabilitate neobişnuită a tabloului clinic al neurozei. Cu toate acestea, isteria se caracterizează şi prin particularităţi specifice: bolnavii se poartă demonstrativ şi în acelaşi timp se creează impresia că pentru ei manifestările bolii sunt neînsemnate. Ei se supun foarte uşor autosugestiei,

ce condiţionează diversitatea tabloului clinic. Deseori e posibilă şi sugestia conştientă sau inconştientă, ce vine de la medic sau de la cei ce-l înconjoară.

Multitudinea manifestărilor clinice include dereglări vegetative, de motilitate, sensibilitate şi ale activităţii nervoase superioare. Accesele isterice se caracterizează printr-un polimorfism deosebit şi apar, de regulă, în prezenţa apropiaţilor, medicilor şi niciodată nu sunt precedate sau însoţite de traume esenţiale, durata lor depinzând de comportamentul celor din jur. Caracterul acceselor este diferit şi se asociază frecvent cu reacţii emotive fulgerătoare şi poze cu manierism.

Tulburările de motilitate se manifestă prin diferite pareze, paralizii şi contracturi isterice, prin imposibilitatea efectuării mişcărilor complicate, hiperkinezii şi crize isterice, ce apar în situaţii emotive importante. Spre deosebire de accesul epileptic, în timpul accesului isteric bolnavul nu pierde cunoştinţa şi contactul cu mediul înconjurător; nu-şi muşcă limba, reacţiile fotopupilare, reflexele conjunctivale şi corneene se păstrează, nu se constată reflexele patologice.

Tulburările de sensibilitate se manifestă prin anestezie locală sau prin hiperstezie; sunt multiforme după caracter şi localizare (durerea isterică, cefalee de tip “cui bătut”, artralgii isterice, schiatică isterică etc.).

Dereglările isterice ale văzului se manifestă deseori prin îngustarea concentrică a câmpului vizual (scotomi, hemianopsie, amauroză totală), în timp ce reacţiile fotopupilare, acomodarea şi convergenţa se păstrează.

O situaţie analogică se observă şi în cazul surdităţii isterice: bolnavul nu aude ceea ce i se vorbeşte, în schimb reacţionează la un zgomot surprinzător. Deseori apare mutismul isteric, bâlbâială şi afonia isterică, o stare hipnagogică a conştiinţei, stupoarea pseudocatatonică icterică.

Tulburările vegetative isterice se manifestă prin senzaţii de nod în gât, disfagie, vomă, meteorism etc.

Spre deosebire de alte forme de nevroze, isteria se caracterizează prin amprenta majoră a particularităţilor individuale ale bolnavului, care în mare măsură determină specificul psihopatologic.

Manifestările isteriei îndelungate prevăd o corelare deosebită a dereglărilor emoţional-afective, fobiilor, asteniei şi a stărilor ipohondrice, ce

determină, la rândul lor, existenţa a trei variante ale isteriei: ipocondrică, fobică şi depresivă.

Nevroza obsesivă (obsesivo-fobică) apare în situaţii conflictuale la persoanele cu trăsături de caracter alarmant ipohondrice, la care gândirea logică predomină asupra sentimentelor. Bolnavii cu nevroză obsesivă nu sunt siguri de acţiunile lor, fixează legăturile dintre unele împrejurări inofensive pentru ei cu succesul sau insuccesul personal. Teama insuccesului şi îndoielile servesc drept cauză a nesiguranţei sale în deciziile luate privind acţiunile proprii. La aceşti bolnavi pot apărea diferite fobii: algofobia (teama de durere), claustrofobia (teama de spaţii închise), agrofobia (teama de spaţii deschise), hematofobia (teama de sânge), cardiofobia (teama de patologie cardiacă), cancerofobie (teama de cancer) etc.

Mai rare, dar tipice pentru nevroza obsesivă, sunt gândurile, amintirile, mişcările obsesive, care, în afară de caracterul lor obsesiv, se mai caracterizează prin conştientizarea efectului patogen şi au o atitudine critică faţă de acestea.

O manifestare frecventă a obsesiilor sunt *ritualurile* – mişcări şi acţiuni obsesive, însoţite de îndoieli, teamă şi spaimă, efectuate în contradicţie cu raţiunea, în speranţa evitării unor întâmplări nefericite.

29.9. Dereglările licvorogenezei şi licvorodinamicii

Lichidul cefalorahidian (LCR) reprezintă lichidul biologic conţinut în spaţiile anatomice formate în procesul ontogenezei a tubului neural primitiv (sistemul ventricular al encefalului şi canalul ependimar spinal) şi în spaţiul subarahnoidian (spaţiul format în leptomeninge).

Cele două zone anatomice menţionate, care au primit denumirea de *spaţii lichidiene*, comunică între ele la nivelul ventriculului IV. Se realizează astfel un sistem unic, care permite circulaţia LCR într-un flux de scurgere direcţionat din ventriculii cerebrali către spaţiul subarahnoidian pericerebral. La acest nivel vilii arahnoidieni din apropierea sinusurilor venoase durale endocraniene realizează resorbţia LCR.

În SNC există două bariere morfologice şi funcţionale ale spaţiilor lichidiene. Având unele particularităţi specifice, LCR este separat de plasma sanguină printr-un sistem morfofuncţional denumit *bariera hematolichidiană*, care împiedică pătrunderea în spaţiile lichidiene a substanţelor macromoleculare, ceea ce ridică un real obstacol în calea difuziunii acestora, permiţând însă o perfectă difuziune a apei. Substratul morfologic al barierei hematolichidiene este reprezentat de epiteliul plexurilor coroide, de stratul meningoblastic extern al arahnoidei, de epiteliul vililor arahnoideni şi de endoteliul vaselor, care străbat spaţiul subarahnoidian (SSA).

La nivelul SNC comunicarea dintre spaţiile lichidiene şi spaţiul interstiţial, care formează astfel un sistem unic, se realizează prin *bariera hematoencefalică*. Practic, spaţiile lichidiene şi spaţiul extracelular al SNC formează un sistem integru, separat de spaţiul circulant intravascular prin bariera hematolichidiană şi hematoencefalică.

Mult timp LCR a fost considerat o soluţie salină fiziologică, un dializant plasmatic, având doar rol în menţinerea formei, poziţiei şi în protejarea mecanică a encefalului. Actualmente, s-a stabilit rolul complex al LCR în crearea mediului biochimic perineuronal, indispensabil desfăşurării activităţii SNC. Pentru practica medicală LCR are o deosebită importanţă, întrucât investigarea acestuia în clinică furnizează date, fără de care diagnosticul şi tratamentul bolilor SNC sunt de neconceput. E necesar de menţionat că spaţiile lichidiene joacă un rol determinant în modificarea presiunii intracraniene, reprezintând totodată o cale de administrare a tratamentelor.

Lichidul cefalorahidian se formează cu o rată de aproximativ 500 ml pe zi, dintre care două treimi sunt formate prin secreţie de către plexurile coroide din cei 4 ventriculi şi de membranele arahnoidei, iar o cantitate redusă de lichid provine din substanţa cerebrală prin spaţiile perivasculare, care înconjoară vasele sanguine intracerebrale. Astfel, plexurile coroide ocupă o poziţie centrală, determinantă în elaborarea LCR. În cazul în care plexurile coroide sunt anihilate anatomic (exereză) sau funcţional, sarcina elaborării LCR este preluată de ţesutul nervos (LCR de origine neurotisulară are o compoziţie practic identică cu cea a LCR de origine coroidiană).

Lichidul secretat în ventriculii laterali şi în ventriculul III curge prin *apeductul Sylvius* în ventriculul IV, de unde prin trei orificii mici trece *în cisterna magna* (un spaţiu mare plin cu lichid, care se află posterior de bulbul rahidian, sub cerebel), iar mai apoi în *spaţiul subrahnoidian*, care înconjoară întregul sistem nervos central. Din spaţiile subarahnoidiene cerebrale lichidul este resorbit de *vilozităţile arahnoidiene*, care proemină în sinusul venos sagital superior şi alte sinusuri venoase, de unde se varsă în circulaţia sanguină venoasă.

LCR este supus unui continuu proces de reînnoire, estimat la 0,20 – 0,37% din volumul total pe minut, aşa încât practic întreg volumul de lichid este total reîmprospătat în cca 6–12 ore.

S-au evidenţiat două tipuri de circulaţie a LCR.

a) circulaţia longitudinală, corespunzătoare fluxului circulant, direcţionat de la nivelul plexurilor coroide, sediul secreţiei LCR, către vilii arahnoidieni, principalul sediu al rezorbţiei;

b) circulaţia transversală, transependimală şi transpihală, prin care are loc un schimb continuu între spaţiile lichidiene şi spaţiul extracelular al ţesutului nervos.

Mecanismele de propulsare a LCR în circulaţia sa longitudinală sunt multiple: forţa compresivă a lichidului nou format, activitatea cililor din epiteliul coroidian şi ependimar, pulsaţiile plexurilor coroide şi ale arterelor din cisternele bazale, gradientul de presiune dintre spaţiile lichidiene şi sinusurile venoase durale.

Resorbţia LCR se desfăşoară în ritm continuu, în perfect raport de echilibru dinamic cu procesul activ de secreţie a acestuia. Vilii arahnoidieni reprezintă principalul sediu al resorbţiei LCR, iar factorii, care dirijează acest proces, sunt diferenţa de presiune hidrostatică dintre LCR subarahnoidian şi sângele venos din sinusurile durale şi diferenţa de presiune oncotică dintre sângele circulant venos şi lichidul cerebrospinal.

Presiunea LCR în decubit (în absenţa factorilor gravitaţionali) este de cca 80 – 200 mm apă, valoarea ei depinzând de factorii hidrostatici (postura, volumul relativ limitat al masei SNC în spaţiul rapid al cutiei craniene şi al canalului rahidian) şi hidrodinamici, dintre care importantă este presiunea venoasă din teritoriul endocranian, care reglează ritmul resorbţiei LCR prin vilii arahnoideni.

Presiunea lichidului cefalorahidian este reglată aproape în întregime prin absorbţia acestuia de către vilozităţi (explicaţia constă în faptul că rata formării lichidului cerebrospinal este constantă, astfel încât rareori poate reprezenta un factor de control al presiunii). Pe de altă parte, vilozităţile funcţionează ca nişte „valve", care permit curgerea LCR într-un singur sens, respectiv din sinusuri în sângele venos. În mod normal, această activitate de „valve" permite fluxul lichidului cefalorahidian atunci când presiunea acestuia este cu numai 1,5 mm Hg mai mare decât presiunea sângelui din sinusuri.

În situaţii patologice, în unele boli cerebrale, vilii sunt obstruaţi de particule mai mari, prin procese de fibroză sau chiar de unele molecule proteice plasmatice, care se găsesc în exces în LCR, fapt ce poate produce creşterea marcată a presiunii lichidului cefalorahidian.

Compoziţia LCR. În linii generale e similară plasmei sanguine, dar se identifică şi substanţe specifice numai LCR, care îşi au originea în activitatea metabolică a SNC (de ex., produşi metabolici ai neuromediatorilor).

Remarcabil e şi faptul că în lichidul cefalorahidian lipsesc unele substanţe de origine plasmatică (fibrinogenul, protrombina, pigmenţii biliari, unele lipide, hormonii estrogeni şi androgeni, insulina, somatotropina etc.), apariţia cărora în LCR poartă o semnificaţie patologică. LCR în raport cu plasma sanguină, este un mediu relativ hiperosmolar (gradientul de presiune osmotică LCR – plasmă este estimat la cca 180 mm Hg), hipooxigenat şi hipercarbonic.

Lipsa eritrocitelor şi concentraţia proteică scăzută imprimă echilibrului acido-bazic trăsături proprii (acidul lactic şi bicarbonatul deţin un rol determinant): pH-ul 7,3 (mai puţin alcalin decât cel plasmatic), iar menţinerea pH-lui este practic independentă de sistemele-tampon din sânge. Sistemele-tampon ale LCR sunt mult reduse în raport cu cele plasmatice, limitându-se la sistemul bicarbonat. Activitatea anhidrazei carbonice şi a pompei de sodiu de la nivelul plexurilor coroide permite o continuă reîmprospătare a bicarbonatului lichidian.

Fiind o soluţie extrem de diluată, care conţine electroliţi şi non-electroliţi într-o concentraţie *de cca 1% , LCR în general* nu conţine molecule de talie foarte mare (limita superioară a greutăţii moleculare nedepăşind 200.000 daltoni).

Apa constituie 99% din masa lichidului cerebrosoinal; substanţele solide, aflate în stare de soluţie adevărată sau coloidală, se găsesc în marea lor majoritate în formă ionizantă şi provin din plasma sanguină (prin intermediul lichidului extracelular al SNC). În majoritatea cazurilor, concentraţiile substanţelor din LCR sunt mai scăzute decât cele sanguine, excepţie făcând sodiul, clorul, magneziul, lactatul, acidul ascorbic şi folatul.

Substanţele minerale constituie cea mai mare parte din substanţele dizolvate în lichidul cefalorahidian, pe când cele organice deţin o parte neînsemnată (glucoza – 0,50 g/L, proteinele totale – 0,15–0,50 g%, acizii graşi totali – 1–5 mg%, grăsimile neutre – 0,40mg%, ureea – 10–40 mg%, lipidele totale – 1,25mg%, creatinina – 1,2 mg%).

Celulele prezente în LCR asigură apărarea imună a spaţiilor lichidiene şi SNC de agresiunile bacteriene şi virale, fiind reprezentate de şapte tipuri de bază : *limfocite, monocite,*

granulocite, celule ale structurilor anatomice ce delimitează spaţiile lichidiene, celule tumorale, celule ajunse accidental în LCR (celule cutanate, adipocite, celule cartilaginoase, celule ale măduvei osoase sau chiar ale parenchimului nervos).

LCR are un rol *biomecanic* (menţinerea, împreună cu structurile meningiene, a formei şi a consistenţei anatomice speciale a SNC; apărarea formaţiunilor sistemului nervos de efectul nociv al solicitărilor fizice; rolul antigravitaţional al spaţiului lichidian în care se află SNC, ceea ce determină diminuarea efectului nedorit al acceleraţiilor şi al deceleraţiilor), *biodinamic* (LCR serveşte în calitate de mediu în cadrul schimburilor metabolice ale leptomeningelui, ependimului şi plexurilor coroide, rolul „limfatic" – capacitatea de a colecta şi elimina surplusul de lichid interstiţial din SNC, rolul de „canal" al lichidului cerebrospinal – capacitatea de a elimina metaboliţii (aminoacizi, acid lactic, cataboliţi ai serotoninei, dopaminei, substanţe farmacodinamice etc.), rolul de menţinere a homeostaziei mediului în care se desfăşoară activitatea SNC, rolul de transport al unor molecule hormonale (TRF, LRF) de la nivelul unde are loc sinteza, în sistemul nervos, către celula efectoare.

Semnificaţie patologică are prezenţa în LCR a limfocitelor transformate blastic, a plasmocitelor, a unui număr mare de granulocite neutrofile sau eozinofile, a macrofagilor lipofage, leucofage şi muriforme, precum şi a celulelor tumorale. Prezenţa celulelor mononucleare activate sau a eritrocitelor nu are întotdeauna semnificaţie patologică, fiind uneori consecinţă a puncţiei lombare. O semnificaţie iatrogenă o deţine prezenţa în LCR a celulelor cutanate, a adipocitelor, celulelor cartilaginoase, din măduva osoasă sau din ţesutul nervos.

Factorii, ce provoacă tulburări ale dinamicii şi compoziţiei LCR, sunt multipli:

- maladiile inflamatorii ale SNC şi ale meningelor (ependimita, meningitele, encefalitele);
- traumele cranio-cerebrale (inclusiv cele operatorii);
- hemoragiile intracerebrale (subarahnoidiene);
- malformaţiile congenitale (disgenezii ale apeductului Silvius, atrezia orificiilor Magendie şi Luschka etc.);
- procesele expansive intracraniene.

Hidrocefalia desemnează o acumulare anormală de LCR în spaţiile anatomice ale creierului, asociată de simptome specifice.

Etiopatogenia hidrocefaliei include următoarele mecanisme:

- supraproducţia de LCR;
- absorbţia defectuoasă a LCR;
- obstrucţia în circulaţia LCR.

O cauză obişnuită a hidrocefaliei este blocarea apeductului Sylvius, datorită unei atrezii (închidere) înainte de naştere la copii sau din cauza unei

tumori cerebrale apărută la orice altă vârstă. Pe măsura secreţiei LCR de către plexurile coroide ale celor doi ventriculi laterali şi ale ventriculului III, volumul acestora creşte, ce determină compresiunea ţesutului nervos pe faţa internă a craniului. La copii nou-născuţi, presiunea sporită provoacă „umflarea" capului în întregime, deoarece oasele craniene nu sunt încă fuzionate.

O altă cauză frecventă a hidrocefaliei este *hemoragia subarahnoidiană*, care favorizează apariţia unei pahimeningite reactive cu blocarea căilor periferice de scurgere a LCR spre ariile de rezorbţie venoasă.

Traumele cranio-cerebrale induc hidrocefalie constantă, precoce şi progresantă. În acest caz, dilatarea ventriculară corelează pozitiv cu durata comei, cu gradul deficitelor neurologice şi psihice.

Hidrocefalia de origine *infecţioasă sau inflamatorie* survine datorită modificării spaţiului subarahnoidian, prin formarea unei arahnoidite reactive sau fibroadezive cu blocarea cisternelor bazale şi a orificiilor ventriculului al IV. Manifestările, precum şi intensitatea tulburărilor, ce survin în acest caz, depind de localizarea procesului infecţios în raport cu spaţiile lichidiene (cele mai importante modificări apar în cazul în care inflamaţia vizează ţesuturile, ce delimitează spaţiile lichidiene – ependimul şi leptomeningele), de natura agentului patogen, de reactivitatea individuală a organismului supus agresiunii infecţioase, de intensitatea şi modalităţile răspunsului inflamator şi al modificărilor compoziţiei LCR, de gradul de implicare a barierelor hemato-encefalică şi hemato-lichidiană.

Hidrocefalia, ca variantă *secundară,* se poate instala în urma *proceselor atrofice cerebrale* de origine diversă (encefalopatie după stop cardiac, arteriită cerebrală, encefalită, maladia Alzehimer, coreea Huntington etc.).

Factorul primordial patogenetic al hidrocefaliei *obstructive* este dezechilibrul între secreţia şi absorbţia LCR, care provoacă creşterea volumului ventricular. Acest dezechilibru antrenează o creştere a presiunii intracraniene, care este cu atât mai importantă, cu cât obstrucţia este mai bruscă şi mai centrală. La baza hidrocefaliei obstructive interne stă un obstacol în calea circulaţiei LCR, pe când la baza hidrocefaliei obstuctive externe este un obstacol în rezorbţia LCR.

O mare importanţă în producerea hidrocefaliei o deţine *mărirea presiunii* LCR (presiunea este un factor de resorbţie a LCR, constituind gradientul de presiune dintre LCR şi sistemul venos).

Presiunea LCR, ca sinonim convenţional al presiunii intracraniene este esenţial modificată în cursul evoluţiei proceselor expansive intracraniene netumorale (hematoame, malformaţii vasculare cerebrale, abcese etc.), precum şi în boli extracerebrale.

Tromboza, stenoza şi atrezia sinusurilor venoase produc blocarea granulaţiilor arahnoidiene, tulbură resorbţia LCR, măresc presiunea venoasă şi intracraniană şi astefel conduc la hidrocefalie.

Edemul cerebral reprezintă o altă consecinţă, mult mai gravă, a tulburării circulaţiei cerebrale sanguine şi a lichidului cefalorahidian.

Edemul cerebral reprezintă o acumulare anormală de lichid la nivelul parenchimului cerebral, însoţită de o creştere în volum a acestuia, fiind considerată o reacţie universală, nespecifică a creierului la acţiunea factorilor nocivi. Deoarece creierul se găseşte în cutia craniană, care este solidă şi inextensibilă, acumularea lichidului edemaţios comprimă vasele sanguine, scade debitul sanguin şi alterează ţesuturile creierului.

Cauza cea mai frecventă a edemului cerebral este creşterea marcată a presiunii capilare sau lezarea peretelui capilar. Drept cauză directă a presiunii capilare excesive este creşterea rapidă a presiunii sanguine în arterele cerebrale până la valori prea mari, la care mecanismele de autoreglare nu rezistă.

Contuzia cerebrală serveşte deseori drept cauză a edemului cerebral, în care traumatizarea ţesutului cerebral şi a capilarelor joacă un rol de factor patogenetic, ce are drept consecinţă ieşirea lichidului cerebrospinal din capilare în ţesutul lezat.

În funcţie de mecanismele patogenice, se disting următoarele tipuri de edem cerebral:

- *vasogen* (tumoare, inflamaţie, ischemie cerebrală) – are drept factor patogenetic principal modificarea permeabilităţii peretelui vascular, deci afectarea barierei hematoencefalice;

- *citotoxic* (anoxie, asfixie, hipercapnie, intoxicaţii, sindromul Reye) – factorul patogenetic de bază este afectarea parenchimului cerebral, deci a

neuronilor şi a ţesutului glial şi se datorează tulburărilor metabolismului celular, primordială fiind insuficienţa pompei Na – K cu acumularea intracelulară a ionilor de sodiu şi apei;

- *interstiţial* (hidrocefalic) – rezultă din creşterea cantităţii de sodiu şi apă în substanţa albă periventriculară prin transvazarea transependimară a LCR;

- *hidrostatic* – se constată în hipertensiunea arterială severă, prin creşterea presiunii intravasculare în capilarele cerebrale, conducând la extravazarea lichidului în spaţiul extracelular;

- *hipoosmotic* – se constată în "intoxicaţia cu apă" (hiperhidratare hipoosmolară), care conduce la gradient osmotic crescut interstiţial-intravascular, la extravazarea apei în spaţiul extracelular prin bariera hematoencefalică intactă.

Edemul *traumatic* are multiple componente, prezentând atât fenomene de producere vasogene, care domină în prima fază, cât şi citotoxice, care domină ulterior.

Hipertensiunea intracraniană reprezintă un complex simptomatic, care survine ca urmare a creşterii volumului conţinutului intracranian peste limitele de toleranţă ale cutiei craniene. Hipertensiunea intracraniană (HIC) este un dezechilibru anatomofiziologic între conţinutul intracranian şi capacitatea conţinătorului.

Conţinutul intracranian este format din trei elemente: parenchim cerebral, LCR, conţinutul sanguin. Echilibrul dintre aceste trei componente, pe de o parte, şi dintre acestea şi conţinător (neuro-craniu şi dura mater) pe de altă parte, condiţionează presiunea intracraniană, a cărei valoare medie la adult este în clinostatism de 80–150 mm apă. În condiţii patologice ia naştere un cerc vicios, prin ruperea acestui echilibru intracranian, a cărui urmare este sindromul de hipertensiune intracraniană. Ea apare, în general, în procese expansive intracraniene, îndeosebi, în tumori cerebrale, precum şi în cadrul evoluţiei multiplelor afecţiuni extra- sau intracraniene, care produc o creştere a volumului encefalului (sindromul pseudotumoral cerebral; hipertensiunea intracraniană benignă).

Există şi posibilitatea apariţiei a HIC în cazul *craniostenozelor*, în care se produce un dezechilibru major între dezvoltarea encefalului şi cutia craniană rămasă practic cu structurile închise.

Mecanismele patogenetice ale sindromului de HIC sunt volumul procesului expansiv intracranian, tulburările în circulaţia lichidiană, modificările patului vascular cerebral şi edemul cerebral.

Volumul procesului expansiv intracranian acţionează, pe de o parte, prin compresia şi deplasarea substanţei cerebrale, iar, pe de altă parte, prin reducerea treptată a capacităţii de compensare a cutiei craniene. Rezultă că volumul procesului expansiv determină producerea HIC, dar momentul apariţiei acestui sindrom depinde de o serie de particularităţi, cum ar fi: localizarea procesului expansiv, evoluţia acestuia, localizarea lui pe căile circulaţiei LCR şi venoase (blocajul lichidului cerebrospinal, ca şi staza venoasă, conduc la apariţia rapidă a unei hipertensiuni intracraniene intense).

Tulburările în circulaţia lichidiană apar cel mai frecvent din cauza obstrucţiei parţiale sau totale a căilor de scurgere a LCR. Ca urmare, se produce o distensie ventriculară (hidrocefalie obstructivă), care generează condiţiile mecanice necesare pentru creşterea tensiunii intracraniene. Ceilalţi factori incriminaţi în apariţia tulburărilor circulaţiei lichidiane (hiperproducerea de LCR, insuficienta resorbţiei a acestuia cu producerea unui blocaj cisternal, hemoragii meningiene repetate) deţin un rol minor în instalarea sindromului de hipertensiune intracraniană.

Modificările patului vascular cerebral pot fi produse de:

- hipertensiunea arterială sistemică (aceasta poate provoca în cursul paroxismelor tensionale turgescenţa cerebrală prin vasodilataţie pasivă arteriocapilară);

- hipercapnia, care, indiferent de originea ei, provoacă o intensă vasodilataţie cerebrală activă;

- obstrucţiile venoase profunde, care determină staza şi vasodilataţia pasivă. Factorii vasculari, în general, sunt responsabili de crearea şi menţinerea cercului vicios, ce accentuează progresiv HIC.

Sindromul de hipertensiune intracraniană se manifestă prin simptome complexe, care, în funcţie de frecvenţa şi de importanţa lor, pot fi principale şi accesorii. Clasic, s-a considerat sindromul de HIC ca fiind reprezentat prin triada: cefalee, vomă, edem papilar.

Cefaleea – simptomul cel mai frecvent, domină constant simptomatologia HIC şi are particularităţi specifice: accentuarea matinală a durerii din cauza

stazei venoase nocturne, agravarea acesteia la tuse, strănut, schimbări bruşte ale poziţiei capului, eforturi fizice, diminuarea ei după vărsături, după administrarea de soluţii hipertone, datorită deshidratării parenchimului cerebral. Cefaleea din HIC nu se datorează creşterii tensiunii intracraniene, ce se instalează ca urmare a tracţiunii, compresiunii şi distorsiunii formaţiunilor intracraniene (vasculare, nervoase) sensibile la durere.

Voma este mai puţin constantă comparativ cu cefaleea şi, în general, mai tardivă, având şi unele particularităţi: se manifestă matinal pe stomacul gol, survine spontan, fără efort, este provocată uneori de schimbările de poziţie a capului. Frecvenţa şi intensitatea ei este în strânsă corelaţie cu creşterea presiunii intracraniene, aceasta având tendinţa să se accentueze în somn, în funcţie de ridicarea presiunii LCR.

Edemul papilar constituie expresia oftalmoscopică a sindromului de HIC şi este deosebit de frecvent în procesele expansive intracraniene. Patogenia edemului papilar se explică prin creşterea presiunii LCR în spaţiile subarahnoidiene, presiunea care acţionează asupra nervului optic şi asupra venei centrale a retinei.

Simptomele accesorii se manifestă prin tulburări psihice, pareze de nervi oculomotorii, tulburări vestibulare, vegetative, endocrine, semne de iritaţie meningiană şi crize comiţiale.

Cea mai frecvent folosită clasificare a formelor clinice de HIC este cea etiologică:

HIC din procesele expansive intracraniene este deosebit de frecventă în cazul tumorilor cerebrale, abceselor, tuberculoamelor, hematoamelor, parazitozelor cerebrale etc.;

HIC în gliomele maligne şi în metastaze – este frecventă, relativ precoce şi intensă, pe când în cele benigne şi mai ales în meningioame creşterea presiunii intracraniene apare mai puţin frecvent, mai tardiv şi evoluează mai lent;

HIC pseudotumorală – reprezintă o suferinţă cerebrală, produsă în absenţa unui proces expansiv intracranian, caracterizată prin creşterea presiunii intracraniene.

În faza iniţială de instalare a sindromului de HIC – *cea compensată* – mărirea de volum a conţinutului neurocraniului poate fi atenuată printr-o

acțiune hemodinamică (evacuarea rezervelor venoase intracraniene). Ea durează în funcție de evoluția procesului expansiv.

Cea de a doua fază a sindromului de HIC este caracterizată prin depășirea capacității de compensare, trecându-se treptat în *faza decompensată.* Datorită cercului vicios creat (proces expansiv intracranian – presiune asupra vaselor cerebrale – ischemie cerebrală – anoxie – modificări de permeabilitate – edem cerebral – creșterea volumului masei cerebrale etc.), pot surveni complicații circulatorii și mecanice.

Complicațiile circulatorii ale edemului cerebral sunt de natură ischemică, consecință a creșterii presiunii intracraniene mult superioară presiunii din vasele cerebrale. Efectele asupra debitului sanguin cerebral apar în cazul în care presiunea intracraniană depășește 450 mm apă. Presiunea arterială sistemică se mărește și menține un debit circulator apropiat de cel funcțional, o dată cu depășirea acestui mecanism compensator apar fenomene de *ischemie cerebrală,* care sunt o complicație a sindromului de HIC, dar care participă în continuare la menținerea cercului vicios al acestuia.

Complicațiile mecanice sunt reprezentate prin sindroamele de angajare, denumite *conurile de presiune* sau herniile cerebrale. Ele rezultă din presiunea ridicată, neuniform exercitată asupra parenchimului cerebral, de către un proces expansiv intracranian, în condițiile unui conținător craniodural inextensibil. Procesul expansiv, împreună cu edemul cerebral, produc mărirea volumului parenchimului cerebral, se creează o presiune intracraniană crescută, în condițiile în care substanța cerebrală utilizează orice spațiu dural sau osos pentru a expansiona. Segmentele herniate într-o zonă ocupată de alte formațiuni nervoase dezvoltă asupra acestora conuri de presiune, cu repercusiuni deosebit de grave.

30. Fiziopatologia glandelor endocrine

Prof. univ. V. Lutan

30.1. Fiziopatologia hipofizei

30.1.1. Hipo- şi hipersecreţia hormonului somatotrop

Hormonul somatotrop (growth hormone, GH, "hormonul creşterii", somatotropina) este un hormon de natură proteică, secretat de către celulele acidofile ale adenohipofizei. Graţie structurii proteice, GH posedă specificitate de specie, din care cauză hormonul extras din hipofiza animalelor nu este eficient pentru terapia substituitivă a insuficienţei hormonale

la om. Doar somatotropina umană sau cea obținută prin ingineria genică posedă un efect terapeutic la om. Astfel, până în anul 1985, terapia insuficienței GH se efectua cu extract din hipofiza umană. Ulterior, a devenit accesibilă somatotropina derivată din ADN recombinant, sursă limitată doar de prețul înalt al preparatului. Terapia substituitivă cu GH începută la copii este continuată până la definitivarea creşterii sau de comun acord între medic şi familie, în momentul în care copilul a atins indici satisfăcători antropometrici (statura).

Reglarea secreției GH se efectuează prin multiple căi de către nerotransmițători, care, la rândul lor, modulează secreția hipotalamică a somatoliberinei (GH-releasing hormone, GHRH) şi somatostatinei (SS).

După separarea şi clonarea receptorilor pentru GHRH şi somatostatină a fost studiată în detalii fiziopatologia neuroreglării secreției GH. A fost stabilit că GHRH se leagă de receptorii specifici de pe membrana somatotropilor hipofizari şi stimulează secreția GH prin mecanisme intracelulare cAMP şi Ca^{2+} – dependente.

Sopmatostatina se leagă de o familie de receptori specifici (SS-receptori, SS-R) de pe membrana somatotropilor hipofizari, inhibă adenilatciclaza cu reducerea influxului de calciu şi secreției (dar nu şi sintezei) GH. SS-R sunt expresați nu numai în celulele somatotrope pituitare, dar şi în celulele hipoptalamice, unde aceştea modulează secreția SS şi GHRH. Astfel, infuzia somatostatinei bărbaților tineri micşorează amplitudinea şi frecvența paternului secretor al GH, ceea ce demonstrează că somatostatina inhibă nu numai secreția GH, dar şi cea a GHRH.

Transportul somatoliberinei şi al somatostatinei din nucleele neurosecretoare ale hipotalamusului spre hipofiză se efectuează prin sistemul portal hipofizar, capilarele căruia înconjoară celulele acidofile adenohipofizare, iar transportul GH spre structurile-țintă periferice se efectuează prin circulația sanguină sistemică.

Secreția GH este pulsatilă, predominant în orele nocturne, din care cauză concentrația hormonului în sânge ziua este joasă. Metodele contemporane ultrasensibile de dozare (imunofluorimetrice şi chemiluminescente) cu performanța de 0.013 μg/litru au descoperit un nivel bazal inferior de secreție a GH (cca 0.020–0.05 μg/litru) şi caracterul pulsatil al secreției dependent de sex. Diapazonul secreției GH în timpul zilei la adulți şi copii variază în limitele de 125–250 ori. Din aceste motive, pentru depistarea insuficienței de GH se utilizează stimularea artificială (test de provocare) a secreției hormonale. Primul test provocator propus a fost hipoglicemia insulinică (toleranța insulinică). Cu ajutorul acestui test poate fi estimată concomitent şi funcția secretorie a axei ACTH – adrenale. Din alți stimuli farmacologici fac parte L-DOPA, arginina, glucagonul, propanololul, clonidina. Un procedeu suplimentar pentru diferențierea insuficienței GH genuine şi a retardării constituționale a creşterii şi pubertății constă în sensibilizarea organismului (*priming*) cu steroizi prin administrarea timp de câteva zile înainte, de testul de provocare a estrogenelor sau androgenelor. La copii sănătoşi în perioada pubertății are loc o creştere considerabilă a amplitudinii secreției GH provocată direct de creşterea concentrației steroizilor sexuali.

Actualmente, investigațiile neuroendocrinologice operează cu metode de identificare, dozare şi cuantificare a amplitudinii, duratei şi ariei pulsului secreției GH. Profilul concentrației GH în sânge timp de 24 ore se caracterizează prin unde pulsatile scurte şi regulate. La creşterea secreției endogene de GHRH are loc secreția explozivă a GH. Investigația probelor

de sânge, fiecare 30 secunde în somn, la oamenii tineri a stabilit o strânsă corelaţie a paternului secretor episodic a GH cu începutul somnului cu unde lente (*slow-wave – stages III and IV*). De menţionat că la persoanele cu dereglări renale şi hepatice a fost depistată prelungirea perioadei de înjumătăţire a GH în sânge, iar în obezitate – scurtarea acesteia.

Steroizii sexuali (estradiolul şi testosteronul) amplifică secreţia pulsatilă a GH şi reduc regularitatea secreţiei în perioada prepubertală. Pierderea regularităţii secreţiei GH este evidentă în acromegalie, în tumorile secretoare de ACTH.

Secreţia GH variază pe parcursul vieţii individului. În primele ore postnatale secreţia GH este explozivă şi depăşeşte secreţia calculată la unitate de suprafaţă la adulţi. Paternul de hipersecreţie neonatală este tipic şi pentru stările de GH-rezistenţă (inaniţie, afecţiuni cronice hepatice şi renale, diabetul zaharat tipul I, insuficienţă cardiacă congestivă).

În decada precedentă pubertaţiei, secreţia pulsatilă a GH timp de 24 ore este stabilă (200 – 600 µg/zi) şi aproximativ egală cu cea la postpubertanţii tineri. O dată cu începutul manifestărilor biochimice şi clinice ale creşterii secreţiei steroizilor sexuali la băieţii şi fetiţele pubertante, are loc o creştere de 1,5–3 ori a secreţiei GH. Nivelul maxim se înregistrează în perioada tardivă a pubertaţiei – 1–1,8 mg / 24 ore.

La adulţi, secreţia de GH scade până la 25–50% din secreţia postpubertală şi constituie 15–100 µg pe zi. Cel mai jos nivel se înregistrează la bătrâni şi obezi, în hipotiroidism şi diabet tip II. Declinul secreţiei de GH paralel cu vârsta constituie cca 14% pe dacadă, iar studiile recente atestă că la unii subiecţi bătrâni secreţia de GH poate fi sistată completamente. Îmbătrânirea normală este asociată de modificări în compoziţia corpului similare cu cele care însoţesc deficienţa de GH: reducerea masei oaselor, osteoporoză, reducerea funcţiilor cardiace şi renale. Declinul secreţiei GH şi modificările morfo-fiziologice la bătrâni sunt întrunite într-un complex numit *somatopauză*. Mecanismul declinului progresiv al funcţiei axei hipotalamo-somatotrope la bătrânii sănătoşi nu este cunoscut, însă similaritatea modificărilor în organism, în caz de insuficienţă somatotropinică, cu cele senile conduce la concluzia că îmbătrânirea este în relaţie cu deficienţa de GH.

Efectele biologice ale GH. Spre deosebire de alţi hormoni hipofizari din grupul tropinelor (tireotropina, corticotropina, gonadotropinele), care acţionează prin intermediul glandelor endocrine periferice, acţiunea GH asupra celulelor-ţintă periferice se efectuează în mod direct, fără intermediul glandei endocrine periferice. Se consideră că efectele GH de stimulare a creşterii se traduc prin stimularea de acesta a sintezei în ficat şi în alte ţesuturi periferice a unor substanţe specifice asemănătoare cu insulina şi denumite somatomedine sau IGF (*insuline-like growth factor*). IGF este o peptidă GH-dependentă, care mediază majoritatea acţiunilor metabolice şi mitogene ale GH. Din celulele-ţintă periferice receptive la acţiunea GH fac parte celulele dotate cu receptori specifici pentru acest hormon – în special hondroblaştii şi osteoblaştii.

Acţiunea periferică a GH se manifestă prin efectele metabolice şi efectele organogenetice.

Acţiunile metabolice ale GH sunt diverse şi bivalente. Acţiunea anabolică asupra metabolismului proteic se manifestă prin stimularea transportului aminoacizilor din sânge în celule, prin stimularea sintezei proteinelor din aminoacizi. Efectul catabolic al GH asigură substratul material şi energetic pentru sinteza proteinelor şi constă în stimularea glicogenolizei cu hiperglicemie (efect antiinsulinic, diabetogen), stimularea lipolizei cu hiperlipidemie de transport, stimularea cetogenezei cu hipercetonemie.

Din efectele organogenetice fac parte hondrogeneza, osteogeneza, miogeneza și viscerogeneza.

Bolile primare ale hipotalamusului și hipofizei (de ex., tumorile în aceste regiuni) generează secreția excesivă sau deficiența de GH și efectele periferice ale GH sau ale insulin-like growth factor-I (IGF-I) asupra structurilor-țintă.

Hiposecreția hormonului somatotrop

Etiologia. Hiposecreția hormonului somatotrop are în calitate de factori etiologici diferite procese patologice la nivel hipotalamic și hipofizar: dereglări ale licvorodinamicii cu hidrocefalie, neuroinfecții, intoxicații, traumatisme, procese tumorale, intervenții chirurgicale sau radioterapia regiunii hipotalamo-hipofizare. De menționat că GH este primul hormon adenohipofizar, secreția căruia este dereglată în ictusul cerebral. Studiile clinice cu utilizarea metodelor ultrasensibile au demonstrat că obezitatea viscerală, vârsta și alte stări pot fi atribuite scăderii secreției de GH.

Manifestările clinice și biochimice (metabolice și organogenetice) ale insuficienței secreției GH sunt specifice pentru vârsta la care s-a instalat insufucienta.

Deficiența GH *la adulți* și abolirea activităților metabolice și organogenetice ale GH se traduc prin creșterea masei țesutului adipos, în special distribuită în regiunea trunchiului (abolirea funcției lipolitice), prin hipoglicemie din cauza pierderii funcției glicogenolitice, intoleranța glucozei și rezistența la insulină (GH stimulează utilizarea glucozei de către celule), modificarea lipidogramei (insuficiența acizilor grași neesterificați din cauza abolirii funției de mobilizare a lipidelor din depozite), resorbția și atrofierea oaselor – osteopenia (abolirea funcției osteogenetice), hipotrofia organelor interne (abolirea funcției de viscerogeneză), hipotrofia țesutului conjunctiv, alterarea structurii și functiei cardiace, reducerea masei musculare și performanței fizice (abolirea funcției miogenetice și viscerogenetice) și rezultat în reducerea calității vieții.

Concomitent cu diversele manifestări metabolice, lipsesc simptomele patognomonice pentru deficiența de GH, unicul test specific fiind estimarea secreției hormonului. Timp de mulți ani, toleranța la insulină (*insuline tolerance test, ITT*) a fost standardul de aur în diagnosticul deficienței de GH. În prezent, din numărul testelor de provocare existente (glucagon,

arginină, ITT şi hipoglicemia indusă de tolbutamidă), testul cu glucagon este considerat cel mai bun.

Insuficienţa GH *la copii*, concomitent cu dereglările metabolice specifice pentru insuficienţa GH, se manifestă pronunţat prin dereglarea hondroosteogenezei cu retardarea creşterii – *nanismul hipofizar* (microsomia hipofizară).

Hipersecreţia GH *la adulţi* este mai frecventă în relaţie cu adenomul hipofizar din celulele eozinofile secretoare de somatotropină şi se manifestă prin dereglări metabolice şi morfogenetice.

Din dereglările metabolice mediate de excesul de somatotropină fac parte intensificarea sintezei proteice prin stimularea încorporării sulfaţilor în proteoglicanele cartilajelor şi oaselor şi a timidinei în ADN, intensificarea sintezei ARN şi a proteinelor simple. Concomitent, are loc inhibiţia proteolizei şi instalarea bilanţului pozitiv de azot.

Metabolismul glucidic se caracterizează prin intensificarea secreţiei de glucagon şi insulină, paralel cu stimularea insulinazei hepatice, cu stimularea glicogenolizei, concomitent cu frânarea utilizării periferice a glucozei, cu hiperglicemie, glucozurie. Somatotropina posedă şi o acţiune permisivă pentru insulină şi pentru glucocorticoizi. Din această cauză, dozele mici de GH contribuie la anabolism, iar dozele mari – la catabolism. În rezultat, dereglările metabolismului glucidic constituie tabloul diabetului insulinorezistent.

Metabolismul lipidic se caracterizează prin intensificarea lipolizei şi hiperlipidemie de transport cu acizi graşi neesterificaţi.

Acţiunea excesivă morfogenetică a GH se manifestă la adulţi prin acromegalie – creşterea somatică deformantă a scheletului extremităţilor, care şi-au mai păstrat la această vârstă potenţialul de creştere (falangele degetelor, scheletul facial) şi prin splanhnomegalie – creşterea în dimensiuni a organelor interne.

Hipersecreţia somatotropinei *la copii* se traduce prin gigantism – creştere somatică excesivă, dar proporţională, în asociaţie cu manifestările metabolice specifice pentru GH.

30.1.2. Hipo- şi hipersecreţia hormonului adrenocorticotrop

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) este un polipeptid (39 radicali de aminoacizi) secretat de celulele bazofile ale adenohipofizei. Acţiunea principală a ACTH constă în stimularea sintezei şi secreţiei glucocorticoizilor suprarenalieini şi activarea proliferativă a stratului fasciculat şi reticulat al cortexului adrenal.

Sinteza şi secreţia ACTH este sub controlul direct al corticoliberinei (CRF – *corticotropin releasing factor*) secretat de către nucleele neurosecretoare ale hipotalamusului (în special hipoptalamusul bazal, eminenţa mediană) şi sub retrocontrolul (*feed-back*) negativ al ACTH hipofizar şi hidrocortizonului suprarenalian. O dată cu acţiunea corticotropă, ACTH posedă şi o acţiune directă somatotropă – contribuie la mobilizarea lipidelor din depozite şi la oxidarea acestora, intensifică cetogeneza, contribuie la glicogenoliza în ficat şi depozitarea glicogenului în muşchi şi la încorporarea intracelulară a aminoacizilor. ACTH mai intensifică şi degradarea steroizilor în ficat şi stimulează melanoforii, contribuind la pigmentarea pielii.

Insuficienţa ACTH conduce la hipoplazia corticosuprarenalelor şi insuficienţa secretorie secundară a glucocorticoizilor.

Hipersecreţia de ACTH conduce la hiperplazia corticosuprarenalelor şi hipersecreţia secundară a glucocorticoizilor. Alte manifestări ale hipersecreţiei de ACTH sunt în relaţie cu efectele metabolice mediate direct de ACTH (acţiune extraadrenală) – activizarea tirozinazei melanocitelor şi intensificarea sintezei melaninei cu hiperpigmentaţia pielii, lipoliză, hiperlipidemie cu acizi graşi neesterificaţi. Efectele ACTH mediate prin hipersecreţia de glucocorticoizi (acţiune transadrenaliană) constau în inhibiţia lipolizei, activizarea gluconeogenezei şi lipogenezei.

30.1.3. Hipo- şi hipersecreţia hormonului tireostimulant

Hormonul tireostimulant (TSH, tireotropina) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile ale adenohipofizei. Secreţia TSH este controlată în mod direct de către tireoliberina secretată de celulele neurosecretoare ale hipotalamusului şi prin feed-back negativ de către concentraţia plasmatică a hormonilor tiroidieini.

În mod direct secreţia TSH este stimulată, sau inhibată de frig şi căldură, de diferite tipuri de stres. TSH conduce la proliferarea celulelor foliculare ale glandei tiroide, intensifică perfuzia sanguină a glandei, sporeşte consumul oxigenului şi glucozei, stimulează captarea iodului circulant de către tiroidă, transformarea iodului molecular în iod atomar şi asocierea iodului la tirozină, sporeşte biosinteza hormonilor tiroidieni, proteoliza tireoglobulinei şi consecutiv secreţia tiroxinei şi triiodtironinei.

Hipersecreţia TSH este o consecinţă a adenomului bazofil hipofizar. TSH provoacă hiperplazia şi stimularea funcţiei tiroidei (hipertiroidismul secundar). De menţionat că hipersecreţia primară a tiroidei, cauzată de procese patologice localizate în tiroidă – de ex., tumoare – este asociată cu hiposecreţia TSH.

Hiposecreția TSH conduce la insuficiența secundară a tiroidei. (De menționat că insuficiența primară a tiroidei, cauzată de procese patologice localizate în tiroidă, este asociată cu hipersecreția TSH).

30.1.4. Hipo- și hipersecreția hormonilor gonadotropi

Hormonul foliculostimulant (FSH), secretat de celulele bazofile adenohipofizare, este o glicoproteină cu masa moleculară de cca 30.000. La femei stimulează maturația foliculilor Graaf, iar la bărbați – spermatogeneza.

Hiposecreția FSH la femei este asociată cu lipsa creșterii și maturizării foliculilor primordiali în ovare și consecutiv conduce la infertilitate. Administrarea FSH exogen conduce la maturizarea unui număr mare de foliculi ovarieni (hiperstimularea ovariană).

Hiposecreția FSH la bărbați conduce la inhibiția spermatogenezei și consecutiv la oligozoospermie cu sterilitate.

Hormonul luteinizant (LH) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile adenohipofizare. La femei LH stimulează secreția estrogenelor, produce ruperea foliculului Graaf matur (ovulația) și transformarea luteinică a foliculului după ovulație. La bărbați LH stimulează secreția androgenelor de către celulele interstițiale Leydig și mai este denumit hormon stimulant al celulelor interstițiale (ICSH).

Hiposecreția LH la femei are efecte specifice, în funcție de faza ciclului menstrual. Astfel, hiposecreția bazală a LH conduce la hipoestrogenie, iar lipsa secreției eruptive de LH la mijlocul ciclului menstrual face imposibilă ovulația foliculului matur și, de asemenea, sterilitatea.

Hiposecreția LH la bărbați are drept consecință hiposecreția testosteronului – hipoandrogenie cu toate consecințele specifice.

Hormonul lactotrop (LTH, hormonul lactogen, prolactina) este secretat de celulele eozinofile adenohipofizare și prezintă o polipeptidă constituită din 198 aminoacizi. LTH menține secreția progesteronului de către corpul galben gestațional. LTH influențează activitatea lactogenă a glandei mamare, preparată în prealabil pentru lactație de către estrogene. Funcția LTH la bărbați nu este cunoscută cu certitudine. Se presupune rolul hormonului în creșterea prostatei.

Hipersecreția LTH (hiperprolactinemia) este o consecință a adenomului hipofizar și se manifestă la femei prin lactoree, amenoree și sterilitate, iar la bărbați mai evident prin hipoandrogenie, inhibiția spermatogenezei, ginecomastie.

30.2. Fiziopatologia suprarenalelor

Glandele suprarenale sunt alcătuite din două părţi – corticală şi medulară. Partea corticală este constituită din trei zone distincte: glomerulară, fasciculată şi reticulată, care secretă trei grupe de hormoni – mineralocorticoizi, glucocorticoizi şi steroizii sexuali.

Celulele zonei glomerulare conţin enzime, care catalizează biosinteza mineralocorticoizilor (principalul hormon mineralocorticoid este aldosteronul) – 3-beta-dehidrogenaza, 11-hidroxilaza şi 18-oxigenaza. Celulele zonei fasciculate conţin aceeaşi garnitură de enzime, însă 18-oxigenaza este înlocuită cu 17-hidroxilaza, care participă la sinteza glucocorticoizilor, principalul fiind cortizolul. Celulele zonei reticulate sintetizează hormoni sexuali – androgene, estrogene şi progestine.

Biosinteza hormonilor corticosuprarenalelor (CSR) este controlată de adenohipofiză prin ACTH. ACTH controlează sinteza glucocorticoizilor, a hormonilor sexuali şi parţial secreţia bazală (cca 30%) a mineralocorticosteroizilor. Materialul iniţial pentru biosinteza hormonilor CSR este colesterolul prin transformarea succesivă a acestuia în pregnenolon, progesteron şi ulterior în corticosteroizi. Molecula corticostreoizilor este reprezentată de structura ciclopentan-perhidrofenantrenului. Din grupul corticosteroizilor fac parte: dezoxicorticosteronul, corticosteronul, dehidrocorticosteronul, cortizonul, hidrocortizonul, aldosteronul. Sinteza corticosteroizilor este catalizată de 11-beta-, 17-alfa- şi 21- hidroxilază.

ACTH activează fosforilaza (transformă glicogenul în glucozo-6-fosfat), regnerează NADPH, participă la formarea componentei intermediare pentru sinteza corticosteroizilor.

În sânge, hormonii CSR apar legaţi de proteina transportoare – transcortina şi numai o parte mică există în formă liberă. Metabolizarea hormonilor CSR are loc în ficat prin sulfo- şi glucuronconjugare şi prin hidrogenizare, metaboliţii fiind ulterior eliminaţi cu urina sau bila.

Mineralocorticoizii sunt reprezentaţi predominant de aldosteron. Aldosteronul secretat în sânge este legat de o alfa-2-globulină şi transportat spre rinichi, unde influenţează reabsorbţia sodiului în tubii contorţi distali. Concomitent cu ionii de sodiu sunt reabsorbiţi şi ionii de clor şi bicarbonat şi este amplificată secreţia ionilor de potasiu şi hidrogen. Acest efect se manifestă şi în glandele salivare, şi în cele gastrice. Efectul mineralocorticosteroizilor indirect se traduce şi prin creşterea tonusului arteriolelor cu efect hipertensiv. Degradarea excesului de aldosteron se efectuează de către ficat prin conjugare cu formarea de compuşi glucuronici.

Glucocorticoizii (GC) sunt sintetizaţi în zonele fasciculată/reticulară a cortexului adrenal şi eliberaţi în circulaţie ca răspuns la un şir mare de stimuli stresanţi (inaniţia, durerea, intervenţii chirurgicale, emoţii, temperaturi extremale, leziuni celulare). Eliberarea este orchestrată de axa hipotalamico-pituitară-adrenală (HPA), unde CRH acţionează asupra hipofizei, cauzând eliberarea de ACTH, iar ACTH ulterior stimulează glanda adrenală în eliberarea de glucocorticoizi.

Glucocorticoizii au funcţii vitale, fără de care organismul nu poate supravieţui.

Glucocorticoizii (la om principalul este cortizolul, secreţia zilnică a căruia constituie cca 12 mg; cortizonul ocupă doar 15% din secreţia totală), controlează metabolismul glucidic, protidic şi lipidic: contribuie la absorbţia glucidelor în intestin, stimulează glicogenogeneza în ficat, rinichi şi muşchii scheletului, inhibă utilizarea periferică a glucozei, provocând hiperglicemie, intensifică lipoliza şi cetogeneza, dar concomitent contribuie la depozitarea grăsimilor în regiunile selective ale stratului adipos subcutan, stimulează sinteza proteinelor

în ficat şi concomitent intensifică proteoliza, provocând citoliza şi atrofierea (involuţia) timusului, ţesutului limfoid şi conjunctiv cu limfocitopenie, eozinopenie, imunosupresie şi efect antiinflamator, modulează *turnover*-ul oaselor cu osteopenie (osteoporoză). Un efect proeminent al glucocorticoizilor este neoglucogeneza – sinteza glucozei din aminoacizi. Datorită stimulării sintezei catecolaminelor şi efectului permisiv pentru catecolamine, glucocorticoizii exercită un efect cardiotrop pozitiv şi participă la menţinerea presiunii arteriale.

Glucocorticoizii posedă un şir de efecte, care se manifestă în condiţii de stres sau la acţiune îndelungată:

1) efectul antiinflamator tradus prin acţiunea stabilizantă asupra membranelor citoplasmatice şi a organitelor celulare (în special, a lizozomilor), inhibiţia eliberării histaminei, serotoninei, inhibiţia sintezei prostaglandinelor şi kininelor, inhibiţia adeziunii celulare şi sistemului complementului, inhibiţia emigrării leucocitelor în focarul inflamator;

2) efectul antialergic şi imunosupresiv mizează pe efectul antiinflamator şi involuţia ţesutului limfoid şi a timusului, pe limfocitoliză şi limfocitopenie;

3) efectul antiproliferativ asupra fibroblaştilor, antifibrogenetic (inhibă sinteza colagenului) şi antiregenerativ, care poate reţine reparaţia defectelor tisulare;

4) efectele peptice – stimularea secreţiei pepsinei şi acidului clorhidric, care, concomitent cu suprimarea altor efecte gastroprotective (inhibiţia regenerării mucoasei, poate contribui la ulcerogeneză.

Importanţa GC în reglarea metabolismului se evidenţiază în "sindromul metabolic" provocat, cel puţin parţial, de hipersensitivitatea la cortizol. Sindromul include o colecţie de dereglări metabolice – obezitatea şi hiperlipidemia, hiperinsulinemia, rezistenţa insulinică şi hipertensiunea arterială. Apoptoza celulelor imune, de asemenea, este un proces reglat de GC. Există şi efectul GC asupra SNC, care este puţin elucidat. GC au efect profund asupra dezvoltării fetale, în special vizează maturarea plămânilor fetali şi în parturiţie.

Zona reticulată sintetizează, secretă hormoni androgeni (dehidroepiandrosteronul), cantităţi vestigiale de estrogene şi progestine. Hormonii androgeni influenţează dezvoltarea caracterelor sexuale primare şi secundare la bărbaţi, posedă un efect anabolizant – stimulează sinteza proteinelor în muşchi.

Activităţile biologice ale glucocorticosteroizilor se evidenţiază cert în diferite perioade de dezvoltare ontogenetică şi în diferite stări fiziologice. În aceste condiţii capătă o manifestare completă şi efectele insuficienţei sau excesului de glucocorticoizi.

Rolul suprarenalelor în ontogeneza antenatală

La primate şi la om în ultimele $^{2}/_{3}$ de gestaţie, glanda adrenală este disproporţional de mare şi demonstrează o creştere şi activitate steroidogenetică extraordinară într-o zonă specializată denumită *zona fetală*. După naştere, zona fetală involuţionează rapid chiar şi în prezenţa corticotropinei, care este reglatorul fiziologic al secreţiei steroizilor de către cortexul fetal. Probabil, zona fetală este reglată nu de corticotropina hipofizară, ci de corticotropina placentară şi autoreglată de unii factori de creştere secretaţi, local de suprarenalele fetale.

În perioada antenatală importanța vitală a hormonilor steroizi produși de cortexul adrenal fetal, constă în reglarea homeostaziei hormonale intrauterine, pe maturația sistemelor de organe ale fătului și pregătirea acestora pentru viața postnatală, în inițierea parturiției, producția de gluco- și mineralocorticoizi, ce asigură autonomia fătului după separarea de placentă.

Monitorizarea gestației. Se cunoaște antagonismul fiziologic al estrogenelor și progesteronului în acțiunea asupra uterului. Astfel, progesteronul secretat inițial de corpul galben gestațional, iar ulterior de către placentă, menține gestația prin susținerea "calmului, liniștii" uterului. Estrogenele, din contra, stimulează procesele necesare pentru parturiție, de ex., formarea joncțiunilor miometriale, dilatarea canalului cervical, stimulează contracțiile uterine. Astfel, gestația este asigurată de concentrația mare de progestine și minimă de estrogene, iar parturiția – de micșorarea concentrației progesteronului la finele gestației, paralel cu stimularea secreției și creșterea concentrației de estrogene în uter. Deoarece sinteza estrogenelor placentare necesare pentru parturiție este asigurată în conlucrare cu suprarenalele fetale, devine clar rolul decisiv al suprarenalelor fetale în procesul de parturiție.

La mijlocul gestației, zona fetală ocupă 80–90% din volumul cortical total și produce 100–200 mg de steroid androgenic C19 (dehidroepiandrosteron sulfat), care cantitativ este principalul steroid al coretexului adrenalian fetal. (Cortexul fetal produce și cortizol, care promovează maturația sistemelor de organe la făt, inclusiv plămânii, tiroida, intestinul). Steroidul C19 este sursa de sinteză în placentă a estrogenelor. S-a dovedit însă că steroidul C19 este sintetizat în exclusivitate de zona fetală suprarenaliană (placenta nu poate sintetiza steroidul C19 din pregnenolon sau din progesteron din cauza absenței enzimei, însă poate sintetiza estrogene din steroidul C19). În al treilea trimestru de gestație, cortexul adrenal fetal expresează un nuvel înalt de enzimă P450c17 și produce cantități mari de streoizi. Combinația a două căi biosintetice în aceste două organe – cortexul adrenal, care sintetizează steroiudul C19, și placenta, ce sintetizează estrogene din steroidul C19 – se completează reciproc și formează un sistem integral de sinteză a estrogenelor. Or, rolul cortexului fetal este de a asigura placenta cu substratul C19 pentru sinteza de estrogene, formând sistemul unical feto-placentar.

Sincronizarea maturației fătului și inițierii parturiției este crucială pentru supraviețuirea postnatală a pruncului. S-a demonstrat că creșterea

activităţii axei fetale hipotalamus-hipofiză-adrenale nu numai dă start (*trigger*) inițierii parturiției, dar şi concomitent stimulează maturația organelor fetale pentru viața extrauterină. La om, creşterea secreției cortizoliului din adrenalele fetale în săptămâna finală a gestației inițiază cascada de procese culminată de naşterea neonatului.

Cortizolul stimulează procesele asociate de pregătirea pentru viaţa extrauterină a fătului – producţia surfactantului de plămânii fetali, activarea enzimelor în intestin, retină, pancreas, tiroidă şi creier, depozitarea glicogenului în ficat. Astfel, supraviețuirea postnatală depinde de maturaţia suficientă a organelor, permițând nou-născutului viața extrauterină şi independentă de placentă.

Inițierea parturiției. Spre finele gestației, în perioada de timp, în care cortexul adrenal fetal sporeşte sinteza de steroizi C19, placenta va sintetiza în abundență estrogene. Concomitent, involuția corpului galben conduce la diminuarea sintezei de progesteron. Creşterea concentrației estrogenelor, paralel cu micşorarea concentrației progesteronului la finele gestației, este indispensabilă pentru determinarea momentului parturiției la majoritatea speciilor biologice.

Se consideră că CRH (*corticotropine releasing hormone*, corticoliberina) serveşte în calitate de "ciasornic", care participă la determinarea duratei gestației şi momentului parturiției, iar prin efectele sale directe şi cele mediate de cortizol participă la însuşi procesul de delivrare. Pe lângă hipotalamus, corticoliberina este sintetizată şi de placentă. Începând cu săptămâna a 28-a de gestație şi până la delivrare, creşte brusc concentraţia de CRH în circulația periferică fetală şi maternală. S-a stabilit, de asemenea, că spre deosebire de feed-back-ul negativ hipotalamic asupra secreției CRH, în placenta umană glucocorticoizii sporesc secreția CRH (feed-back pozitiv). Astfel, în preajma parturiției creşte concentrația CRH în circulația placentară, ceea ce conduce la creşterea producerii glucocorticoizilor fetali, iar aceştia conduc la delivrare.

Datele despre prezența în miometriu şi membranele fetale ale receptorilor pentru CRH, stimularea de către CRH a eliberării PGF_2 din decidua şi amnionul uman *in vitro*, potențarea de către CRH a PGF_2 şi

oxitocinei *in vitro* şi *in vivo* sprijină conceptul, conform căruia, o dată cu cortizolul, singur CRH reglează în mod direct parturiţia umană prin mărirea contractibilităţii miometrului în travaliu.

Concentraţia CRH în plasma maternală este predicativă pentru femeile care vor avea delivrare la timp, prematur sau postterm. Astfel, curba secreţiei CRH la femeile care au născut prematur are maximul în perioadele mai timpurii ale gestaţiei, corelând cu gradul de prematuritate observat la aceste femei. Din contra, la femeile care au născut postterm secreţia CRH are maximul în perioadele mai tardive ale gestaţiei, ceea ce corespundea cu postmaturitatea observată.

După naşterea fătului, rolul fiziologic major al cortexului adrenalian este asigurarea cu glucocorticoizi, care menţin homeostazia metabolică şi răspunsul la stres, şi cu mineralocorticoizi, ce menţin echilibrul hidric şi electrolitic. De menţionat că, deşi aceste funcţii în perioada fetală sunt efectuate de steroizii placentari, la primate axa fetală hipotalamus-hipofiza-suprarenale este aptă să răspundă la stres prin creşterea producţiei de cortizol, asemănător cu răspunsul în perioada postnatală, iar în perioada târzie a gestaţiei devine capabilă să secrete şi aldosteron.

Rolul glucocorticoizilor în controlul răspunsului imun şi inflamator

Glucocorticoizii (GC) şi glucocorticoid-receptorii (GR) sunt recunoscuţi demult ca modulatori esenţiali pentru un şir mare de procese intracelulare şi comunicarea intercelulară.

La mamifere, răspunsul imun şi inflamator este un proces fiziologic complex, care are importanţă crucială pentru homeostazia şi supravieţuirea organismului. Reglarea răspunsului imun şi inflamator vizează asigurarea unei reacţii adecvate şi la timp, însă fără de hiperreacţie, ceea ce ar putea prezenta un pericol pentru organism. Se consideră că anume glucocorticoizii sunt hormonii care menţin răspunsul inflamator şi imun la nivelul optim pentru organism.

Două căi de semnale celulare au fost identificate ca reglatori importanţi ai imunităţii şi inflamaţiei – factorul nuclear B (*nuclear factor* NF-B) şi cascadele de semnale mediate de glucocorticoizi prin receptorii intracelulari glucocorticoizi (*glucocorticoid-mediated signal transduction cascades)*.

NF-B şi receptorii glucocorticoizilor (GR) sunt factori inducibili de transcripţie cu funcţii diametral opuse în reglarea răspunsului imun şi inflamator: NF-B mediază activaţia transcripţională a diferitelor citokine proinflamatoare şi a genelor angajate în imunitate, iar GR funcţionează ca supresori ai imunităţii şi inflamaţiei – inhibă expresia majorităţii citokinelor activate de NF-B.

Factorul nuclear NF-B este recunoscut ca un factor intracelular ubicvitar, ce poate fi activat în diferite tipuri de celule.

În celulele nelimfocitare NF-B se află în formă de proteină inactivă sechestrată în citoplasmă. Activarea factorului NF-B se efectuează de numeroase semnale extracelulare proinflamatoare – viruşi şi proteine virale, lipopolizaharidele bacteriale, citokinele proinflamatoare de tipul TNF - *alfa*, IL-1, IL-2, agenţi, ce alterează ADN, stresorii oxidativi şi a. În momentul în care aceşti stimuli extracelulari acţionează asupra celulelor, se activează calea de semnalare intracelulară cu deplasarea NF-B activat spre nucleul celulei. Concomitent, creşte dramatic activitatea transcripţională a NF-B activat. O dată activat, NF-B se leagă de *sites*-urile cromatinei şi modulează expresia genelor. Mai multe varietăţi de gene reactive la NF-B se includ în răspunsul imun şi inflamator provocat de semnalele proinflamatoare extracelulare. Este bine studiat rolul NF-B în sistemul imun (dezvoltarea limfocitelor, răspunsul inflamator, mecanismele protective), iar investigaţiile recente implică NF-B ca un reglator important al apoptozei şi dezvoltării embrionare.

În celulele imune NF-B reglează în mod pozitiv expresia unui număr mare de gene angajate în imunitatea mamiferelor şi răspunsul inflamator. Lista genelor transcripţional reglate de NF-B este impunătoare: factorii de creştere, moleculele de adeziune celulară, selectinele, citokinele IL-1,2,6,8, TNF, *beta*-interferonul, limfotoxina, proteinele fazei acute (angiotensinogena, proteina precursoare a amiloidului seric A), factorii complementului, imunoreceptorii, receptorii limfocitelor T şi MHC clasele I şi II, factorii antiapoptotici.

Corticosteroizii acţionează prin intermediul receptorilor specifici. Familia de receptori steroizi include receptorii specifici pentru glucocorticoizi (GR), mineralocorticoizi (MR), progesteron (PR), estrogene (ER). Toţi membrii acestei superfamilii de receptori nucleari funcţionează printr-un mecanism comun similar, evoluând în calitate de factori transcripţionali ligand-

dependenţi, ce se leagă de ADN şi funcţionează prin interacţiunea cu aparatul bazal transcripţional.

În absenţa glucocorticoizilor, receptorii steroizi clasici sunt reţinuţi în citoplasmă în stare inactivă, fiind asociaţi cu proteinele reglatoare ale şocului termic. Conformaţia inactivă a GR demonstrează o afinitate înaltă pentru liganzii steroizi. Odată incorporaţi în celulă, glucocorticoizii se leagă de receptorii citoplasmatici inactivi şi produc activarea acestora, care constă în modificarea conformaţiei receptorilor, în disocierea de la proteinele reglatoare de şoc termic şi hiperfosforilare. Receptorii activaţi sunt translocaţi rapid spre nucleul celular, unde se leagă de secvenţa specifică a ADN denumită glucocorticoid-reactivă. Aceasta induce sau sporeşte transcripţia genei-ţintă, prezumtiv prin interacţiunea cu aparatul transcripţional bazal.

Glucocorticoizii şi receptorii glucocorticoizilor reglează genele imunităţii şi cele metabolice, canalele şi transportorii.

Acţiunea generală a GC constă în inducţia inhibitorilor genelor proinflamatoare (gena IB, care inhibă NF-B) şi supresia genelor imunităţii şi a genelor proinflamatoare – citokinelor proinflamatoare, care sunt cheie reglatoare a răspunsului imun şi reacţiei inflamatoare – IL-1,2,3,4,6,8,10,12 din epiteliul pulmonar, limfocitele periferice etc., TNF şi IFN din limfocitele periferice, E-selectina din epiteliul pulmonar, moleculele adezive (ICAM-1, ELAM-1) din epiteliul pulmonar şi celulele endoteliale, ciclooxigenaza 2 (furnizoare de PG), inhibitorul NO-sintetazei din hepatocite.

GC induc mai multe gene metabolice – genele tirozinaminotransferazei, glutaminsintetazei, glicogensintetazei, glucoza-6-fosfatazei, glutaminazei, fibrinogenului, colesterol-7-hidrolazei, argininsuccinatsintetazei, arginazei din ficat, obleptinei din adipocite, transportorului ileal al acizilor biliari, canalelor de sodiu din plămâinii fetali, acvaporinei 1, endotelinei din miocitele vasculare, beta-2-microglobulinei din ficat.

NF-B şi GC sunt antagonişti fiziologici. NF-B este factorul transcripţional cheie - proimun şi proinflamator, iar GR activat de ligand sunt supresori puternici ai imunităţii şi inflamaţiei.

Rolul glucocorticosteroizilor în reacţia stres

Secreţia GCs este răspunsul endocrin clasic la stres. În pofida acestui fapt, rămâne controversat rolul GCs în stres.

Conform viziunii lui Hans Selye, GCs este mediatorul stresului, care permite manifestarea sau stimulează stres-răspunsul. Din contra, un punct de vedere revizionist postulează că GCs supresează stres-răspunsul, prevenind superactivitatea patologică (reacţiile hiperergice).

Acţiunile GCs sunt proiectate asupra sistemului cardiovascular, volumului lichidelor, imunităţii şi inflamaţiei, metabolismului, proceselor neurobiologice şi reproducţiei.

În viziunea contemporană, esenţa fiziologică a hipersecreţiei GC induse de stres nu este protecţia contra factorului stresogen, ci protecţia organismului de efectul reacţiilor de apărare activate de stres. GC îndeplinesc această funcţie prin readucerea la adecvat a reacţiilor de apărare exagerate, care singure ameninţă homeostazia. Alegoric, stresul se prezintă ca un incendiu, reacţiile de apărare sunt apa utilizată în stingerea focului, iar GC au rolul de a preveni dauna eventuală produsă de apă.

Reacţia-stres parcurge câteva faze ("unde").

Prima "undă" a stresului apare în fracţiuni de secunde după acţiunea factorului stresogen şi include: 1) creşterea secreţiei de catecolamine (CA) în SN simpatic; 2) cu 10 secunde mai târziu, survine eliberarea CRH hipotalamic în circulaţia portală; 3) scăderea secreţiei hipotalamice de gonadoliberine (GnRH) şi în scurt timp după aceasta scăderea secreţiei gonadotropinelor hipofizare; 4) secreţia prolactinei (PRL) şi a somatotropinei (STH); 5) secreţia glucagonului. În caz de hemoragie, prima undă include, de asemenea, secreţia arginin-vasopresinei (AVP) şi a reninei de către rinichi (la alţi stresori are loc doar secreţia moderată de AVP); acest răspuns este specific, deoarece pierderea fluidelor (cum se întâmplă în hemoragie) trebuie analizată ca o faţetă aparte a stresului.

Secreţia rapidă a hormonilor din unda 1 exercită majoritatea efectelor sale prin mesagerii secunzi intracelulari, timp de la câteva secunde până la câteva minute.

A doua undă, mai lentă, include secreţia hormonilor steroizi. Timp de câteva minute, secreţia GC este stimulată, iar cea a steroizilor gonadali – inhibată. Deoarece acţiunea steroizilor este genomică, aceasta se manifestă doar peste o oră de la începutul reacţiei stres, iar diminuarea nivelului steroizilor reproductivi apare doar peste câteva ore. Efectele din unda a doua mediate de steroizi

sunt: 1) mobilizarea energiei spre muşchii, ce exercită efort (de ex., prin mobilizarea energiei stocate, inhibiţia stocării de mai departe a energiei, gluconeogeneză); 2) creşterea furnizării substratului energetic spre muşchi prin creşterea perfuziei muşchilor; 3) creşterea perfuziei cerebrale şi utilizării locale de glucoză cu ameliorarea activităţii cognitive; 4) stimularea funcţiei imune; 5) inhibiţia funcţiilor reproductive şi comportamentale (declinul rapid al comportamentului sexual proceptiv şi receptiv la ambele sexe şi pierderea erecţiei la masculi); 6) inhibiţia apetitului şi consumului hrănii. În cazuri particulare (hemoragia cu pierderea de lichide), răspunsul include, de asemenea, retenţia apei prin mecanisme renale şi vasculare.

Glucocorticoizii, în funcţie de concentraţie şi de faza stresului, exercită acţiuni diferite: acţiune permisivă, stimulatoare, supresivă şi preparativă.

Acţiunea permisivă a glucocorticoizilor este primul mecanism defensiv, prin care organismul se opune stresului şi pare avantajoasă pentru medierea răspunsului la stresor. Ea se caracterizează prin faptul că GC în concentraţii fiziologice (secreţia bazală) amplifică acţiunea catecolaminelor, secretate în prima undă a răspunsului sters; din contra, lipsa GC în perioada anterioară stresului atenuează răspunsul la stresor.

Acţiunea stimulatoare a glucocorticoizilor este de asemenea avantajoasă în mediaţia răspunsului la stresor şi constă în faptul că nivelul de GC indus de stres stimulează (amplifică) acţiunea hormonilor din prima undă a răspunsului stres şi reacţiile fiziologice timpurii, provocate de stresor; abolirea nivelului înalt de GC indus de stres atenuează răspunsul fiziologic la stresor.

Acţiunea supresivă a glucocorticoizilor vizează evitarea stres-răspunsului exagerat (supraloviturii), care poate fi nocivă pentru organism şi constă în faptul că nivelul înalt de GC indus de stres inhibă acţiunea hormonilor în prima undă de stres-răspuns şi modificările fiziologice induse de acţiunea stresorului; abolirea nivelului înalt de GC indus de stres amplifică răspunsul fiziologic la stresor cu consecinţe eventual patologice.

Acţiunea preparativă a glucocorticoizilor modifică calitatea stres-răspunsului repetat şi constă în faptul că nivelul înalt de GC indus de stres interacţionează cu hormonii primei unde de răspuns al stresului ulterior (repetat) şi modifică răspunsul timpuriu la stresul repetat; abolirea nivelului

înalt de GC indus de stres modifică răspunsul fiziologic la acțiunea repetată a stresorilor. Modularea poate fi mediatorie sau supresivă. Astfel apare rezistența „încrucișată" la stres.

Toate acțiunile enumerate se manifestă în ansamblu și sunt rare cazurile, în care acțiunea GCs constă doar dintr-un efect (de ex., permisiv, supresiv, stimulator sau preparativ). Principial, toate acțiunile pot avea loc în funcție de concentrația GCs, curba doză-efect, de receptorii prin care se efectuează modificările.

Deoarece efectele GCs se manifestă din momentul în care hormonii se leagă de receptorii săi, perioada latentă este de la câteva minute până la câteva zile, iar acțiunea hormonului durează de la câteva ore până la zile și săptămâni, în funcție de durata vieții mARN și proteinelor ce transmit efectul. Durata acțiunii hormonilor poate avea influență majoră asupra răspunsului. Excesul de GCs este benefic sau fără consecințe nocive timp de câteva zile, însă devine fatal în cazul în care durează mai mult.

Or, GCs țin apărarea primară a organismului prin evitarea superloviturii și reduc efectele potențial nocive ale primei linii de apărare.

Activitățile biologice ale GC în stres

Majoritatea organismelor și sistemelor fiziologice sunt susceptibile la acțiunea GCs. Cele mai bine studiate efecte ale GCs sunt următoarele: tonusul cardiovascular, volumul lichidelor și răspunsul la hemoragie, imunitatea și inflamația, metabolismul, funcțiile neurale și comportamentul, reproducția.

Efectele cardiovasculare a GCs constau în creșterea presiunii arteriale, frecvenței cardiace și debitului cardiac, cu redistribuirea sângelui pentru mușchi prin constricția vaselor renale și mezenteriale și dilatarea vaselor mușchilor scheletici. Aceste efecte ale GCs se datorează efectului inotrop pozitiv al GCs și acțiunii lor permisive pentru catecolamine. Efectul permisiv al GCs pentru catecolamine se traduce prin creșterea sintezei de catecolamine în structurile adrenergice (induc fenilalanin-N-metiltransferasa (PNMT), prelungirea acțiunii CA în joncțiunile neuromusculare prin inhibiția recaptării catecolaminelor din fanta sinaptică și prin micșorarea nivelului periferic de COMT (catecol-O-metiltransferasa) și MAO (monoaminoxidaza) – enzime, care degradează catecolaminele, prin sporirea sensibilității sistemului cardiovascular (măresc capacitatea de legare și afinitatea

receptorilor adrenergici în muşchii netezi vasculari, a receptorilor G cuplaţi cu proteinele şi măresc sinteza de cAMP induse de CA). În mod indirect, prin inhibiţia sintezei de PG, GCs blochează efectul vasodilatator al acestora. În majoritatea cazurilor, GCs facilitează interacţiunea simpatică, iar efectul fiziologic predominant este creşterea permisivă a activaţiei cardiovasculare în stres. Astfel, prin acţiunea sa permisivă, GCs mediază componenţa cardiovsaculară a stresului. Mobilizarea de către GCs a tonusului cardiovascular constituie adaptarea vitală la stres. Diferiţi stresori demarează activaţia cardiovasculară; acest efect este primordial mediat de SN simpatic, iar GCs amplifică acest efect. Înlăturarea GCs aboleşte răspunsul cardiovascular la stres.

Hemoragia este un stresor special, diferit de alte feluri de stres prin creşterea secreției argininvasopresinei (AVP) şi reninei, cu vasoconstricţie şi reținerea apei. Crucială pentru hemoragie este hipersecreţia (supralovitura) de AVP, din care rezultă vasoconstricţia în circulaţia hepatică şi coronariană. Aceasta produce ischemie şi ulterior insuficienţă coronariană şi hipoglicemie profundă (lipsa perfuziei hepatice minimalizează gluconeogeneza). GCs inhibă indirect secreţia AVP şi astfel limitează răspunsul vasoactiv la hemoragie. Din punct de vedere al homeostazei, importanţa supresiei efectuată de către GCs, răspuns la hemoragie, constă în protecţia organismului de eventualele leziuni sau în moartea provocată de mecanismele defensive proprii (de ex. de vasoconstricţie).

Acţiunea *imunosupresivă şi antiinflamatoare* a GCs constă în inhibiţia sintezei, a eliberării şi eficacităţii citokinelor şi a altor mediatori, ce promovează reacţia inflamatoare şi umună. Aceasta include IL-1,2,3,4,5,6,12, IFN-*gama*, mediatori şi enzime inflamatoare, cum ar fi histamina, eucosanoidele, oxidul nitric, colagenazele, elastazele, activatorul plasminogenului. GCs reduce sinteza eucosanoidelor prin inhibiţia expresiei formelor inductibile de ciclooxigenaza-2. GC inhibă sinteza de molecule de adeziune intercelulară (ICAM-1), prezentarea antigenului şi expresia proteinelor MHC de clasa II, reduc activarea şi proliferarea T- şi B- celulelor, supresează chimiotactismul limfocitelor, monocitelor şi granulocitelor prin reducerea acumulării celulelor fagocitare în focarul inflamator. GCs, de asemenea, conduc la atrofia timusului şi alte ţesuturi limfoide prin iniţierea apoptozei în precursorii celulelor B şi T şi în celulele mature.

Acțiunile metabolice. În stres, nivelul glicemiei se ridică rapid, parțial prin mobilizarea din rezerve, prin inhibiția înmagazinării, prin dezvoltarea rezistenței insulinice. Aceste modificări sunt induse de CA, glucagon și somatotropină. Efectul proeminent al acțiunii GCs este hiperglicemia prin stimularea apetitului scăzut, stimularea glicogenolizei și neoglucogenezei prin intermediul glucagonului și CA, constituind răspunsul imediat la stresor; stimularea gluconeogenezei și depozitării glicogenului în ficat, inhibiția transportului și utilizării periferice a glucozei, mobilizarea lipidelor prin lipoliză în adipocite și a aminoacizilor prin inhibiția sintezei de proteine și stimularea proteolizei în mușchi. GCs și insulina au o acțiune opozită asupra glicemiei și, de asemenea, asupra apetitului, gluconeogenezei, transportului glucozei, atrofiei mușchilor, sintezei de proteine, lipolizei, lipogenezei; totodată, GCs și insulina sunt sinergiști în depozitarea glicogenului în ficat și lipogeneză. Nivelul crescut de GCs sporește concentrația insulinei. Hipercortizolemia cronică (de ex., b. Cushing) provoacă atrofia musculară pronunțată, acumularea și redistribuirea grăsimilor, are o acțiune diabetogenă.

Efecte neurobiologice. În câteva secunde, stresul sporește utilizarea glucozei de către creier. Factorii stresanți facilitează formarea memoriei.

Stresorul inhibă *comportamentul reproductiv*. Acesta include declinul concentrației portale de GnRH și al secreției de gonadotropine hipofizate în primele minute. În consecință, are loc atenuarea rapidă a capacității erectile și declinul proceptivității și receptivității sexuale la ambele sexe. În prima undă hormonală acest efect este mediat central – CRH inhibă fiziologia și comportamentul reproductiv, iar administrarea antagoniștilor CRH parțial reversează supresia secreției de LH indusă de stres. Opiații eliberați în stres, de asemenea, supresează reproducția și, la fel ca și CRH, inhibă secreția GnRH. SN simpatic are proprietăți antireproductive – blochează erecția inițiată de stimularea parasimpatică. Or, GCs deregleează fiziologia reproductivă prin micșorarea secreției GnRH și a LH, prin reducerea reactivității gonadelor la LH și micșorarea concentrației receptorilor LH. Probabil, aceste efecte nu sunt provocate de concentrațiile bazale de GCs. Astfel, adrenalectomia la animalele nestresate nu ridică nivelul de testosteron, indicând că dozele bazale de GCs nu sunt suficiente pentru dereglarea reproducției. Administrarea a 20–100 mkg/kg/zi de dexametazon, timp de 5

zile, nu micşorează nivelul bazal de LH la masculi, în timp ce 500 mkg fac aceasta în mod dramatic.

30.2.1. Hipo- şi hipersecreţia glucocorticoizilor

Cauzele *hipersecreţiei glucocorticoizilor,* în afară de reacţia stres, sunt procesele hipotalamice (hiperproducţia de CRH), hipofizare (hiperproducţia de corticotropină) sau procesele din suprarenale concomitent cu sinteza excesivă de glucocorticoizi (respectiv, hipercorticism terţiar, secundar şi primar).

Manifestările hipercorticismului pornesc de la activităţile biologice ale glucocorticoizilor şi constău în: osteoporoză, obezitate specifică, hipertensiune arterială, atrofia timusului şi ţesutului limfoid, ulceraţie sau recidivarea ulcerelor preexistente gastrice şi duodenale, imunosupresie, rezistenţă scăzută la infecţii, hiperglicemie cu toleranţa scăzută la glucoză, limfocitopenie, eozinopenie, dereglări reproductive şi sexuale.

Cauzele *hiposecreţiei glucocorticoizilor* pot fi procesele hipotalamice, hipofizare şi suprarenaliene. Din afecţiunile suprarenalelor mai frecvente sunt traumele, hemoragiile severe, hemoragia în organ (apoplexia), infecţiile grave (septicemia), tuberculoza, metastazele tumorale, intoxicaţiile, procesele autoimune.

Se manifestă prin astenie nervoasă şi musculară, hipotensiune arterială, colaps, insuficienţă cardiovasculară, hiponatriemie şi retenţie a potasiului, diaree, anorexie, pierderi ponderale, hipersecreţia ACTH cu hiperpigmentaţia pielii (în insuficienţa primară; în insuficienţa secundară şi terţiară nivelul ACTH este scăzut), rezistenţă scăzută la stres, infecţii, predispoziţie la boli alergice.

30.2.2. Hipo- şi hipersecreţia aldosteronului

Hiperaldosteronismul poate fi primar şi secundar. Hiperaldosteronismul primar prezintă tumoarea hormonsecretoare a suprarenalelor şi se manifestă prin fenomene renale (oliguria şi ulterior poliuria) şi neuromusculare (astenie musculară, parestezii, convulsii) şi cardiovasculare. Dereglările metabolismului hidrosalin constau în retenţia sodiului (hipernatriemie) şi pierderea potasiului. Aceasta conduce la ieşirea din celulă a potasiului cu intrarea în celule a sodiului, provocând hiperhidratare intracelulară, inclusiv a endoteliocitelor,

ceea ce, concomitent cu sensibilizarea vaselor față de catecolamine, conduce la îngustarea lumenului vaselor hipertensiune arterială. Activitatea cardiacă se dereglează consecutiv prin hipokalieimie.

Hiperaldosteronismul secundar urmează consecutiv hipovolemiilor sau ischemiei rinichilor activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, degradării insuficiente ale aldosteronului de către ficat şi acumularea în exces a acestuia.

Hipoaldosteronismul se întâlneşte mai rar şi este în relație cu defectele enzimatice în suprarenale, adrenalectomie, cu dereglarea mecanismelor de activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Se manifestă prin pierderi excesive de sodiu cu urina, hiponatriemie, reținerea potasiului şi hiperkaliemie, astenie musculară şi nervoasă, hipotensiune arterială, bradicardie, bloc atrioventricular.

30.2.3. Hipo- şi hipersecreția corticosteroizilor sexuali

Forma congenitală a hipersecreției corticoizilor sexuali este cauzată de hiperplazia congenitală a suprarenalelor şi se manifestă prin modificarea organelor sexuale la naştere – izosexuală la băieți şi heterosexuală la fete. La băieți se manifestă prin testicule mici, penis dezvoltat, pilozitate pronunțată, oprire în creştere. La fete survine pseudohermafroditismul, intersexualitatea, hipertrofia clitorisului cu aspect de penis şi a labiilor mari, pilozitate pubiană androgenă, voce îngroşată, hirsutism.

Alte forme de hipersecreție sunt cauzate de tumori ale corticosuprarenalelor, hipersecreția ectopică de corticosteroizi sexuali, insuficiența de 21-hidroxilază cu scăderea secreției cortizolului, hipersecreția de ACTH şi stimularea sintezei androgenelor. Se manifestă la băieți prin azoospermie (forma feminizantă), atrofie testiculară, iar la fetițe – prin atrofie uterogenitală, lipsa dezvoltării glandelor mamare, amenoree, inversiunea instinctului sexual, virilism, hirsutism.

Sindroamele adrenogenitale sunt în relație cu secreția de către suprarenale a androgenelor şi estrogenelor. Manifestările clinice depind de sex, vârstă şi de hormonii secretați în exces (androgene sau estrogene) şi se manifestă prin două forme – izosexuală şi heterosexuală. La bărbați, secreția excesivă de androgene (androstendion şi adrenosteron) provoacă inhibiția

secreției hormonilor gonadotropi cu atrofierea ulterioară a glandelor sexuale. La femei are loc atrofierea caracterelor sexuale primare, involuția caracterelor sexuale secundare, masculinizarea, musculatură viguroasă (acțiunea anabolică a androgenelor). La băieți are loc pubertația precoce, iar la bărbați se evidențiază efectul anabolic.

Hipersecreția estrogenelor provoacă la fetițe pubertația precoce, la bărbați – involuția caracterelor sexuale secundare, feminizarea.

30.3. Fiziopatologia glandei tiroide

Hormonii tiroidieni. Sinteza hormonilor tiroidieini constă din câteva procese. Inițial, tireocitele captează din sânge și concentrează ionii de iod. Iodul alimentar provine din apa potabilă, din sarea iodată și din pâine (de ex., în SUA), din medicamente, din dezinfectantele ce conțin iod, din preparatele de contrast radiologic. În genere, aportul de iod este de cca 200–500 mcg pe zi. În regiunile geografice cu o carență severă de iod aportul zilnic poate constitui doar 10 mcg. Iodul alimentar este rapid absorbit din intestin în sânge și împreună cu iodul extras din tiroxină (T_4) la deiodinare constituie *pool*-ul extraglandular al iodului anorganic, echilibrat dinamic cu glanda tiroidă și rinichii. Cantitatea de iod captată zilnic de tiroidă din sânge este de cca 100 mcg. Perioada de înjumătățire a iodizilor în plasma sanguină la persoanele fără afecțiuni renale este de 2–5 ore. La subiecții normali, care consumă zilnic cca 150 micrograme de iod, *clearance*-ul iodului este de 10–25 ml pe minut; *clearance*-ul renal este de 30 ml pe minut; acesta rezultă predominant din filtrația glomerulară, deoarece nu există date privind secreția tubulară sau transportul activ al iodului.

Ionii de iod sunt incorporați în tiroidă contra gradientului de concentrație. Aici ei sunt transferați în compuși organici de către peroxidaza tiroidiană și eliminați din celulă în lumenul foliculului. Concomitent, în reticulul endoplasmatic granular are loc sinteza polipeptidei tireoglobulina. Tireoglobulina este proteina-matrice, pe care se sintetizează hormonii tiroidieni în glanda tiroidă. Tireoglobulina este o glicoproteină, care încorporează și conține cca 110 radaicali ai tirozinei și are funcție de iodinare. Tireoglobulina sintetizată în reticulul endoplasmatic ulterior este, de asemenea, eliminată prin exocitoză prin partea apicală a membranei citoplasmatice a tireocitului în lumenul foliculului. Tireoglobulina este locul de asambalre a iodtironinelor din iodtirozine – cuplul din două molecule de diiodtironină rezultă tetraiodtironina (T_4, tiroxina), iar cuplul diiodtironina și monoiodtirozina rezultă triiodtironina (T_3). În tireocite, proteazele clivează tireoglobulina în molecule de tetra- și triiodtironină, secretate în circulația sanguină și limfatică.

Sinteza hormonilor tiroidieini este reglată de hormonul tireotrop (TSH) (mecanismul extratiroidian) și de concentrația iodului în sânge (mecanismul intratiroidian). Hormonul tireostimulant (TSH) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile adenohipofizare. Secreția hormonului tireostimulant este reglată la nivel hipotalamic de către tiroliberină, iar la nivelul adenohipofizei de către hormonii tiroidieni (forma liberă) prin mecanismul de retrocontrol negativ. Mecanismul intratiroidian constă în următoarele. La aportul excesiv de iod, acesta

inhibă incorporarea ionilor de iod în compuşii organici şi reduce sinteza hormonală (efectul Wolff-Chaikoff), iar în caz de carenţă de iod tireoglobulina este puţin iodată, sporeşte raportul MIT/DIT, este faforizată sinteza de T_3 în raport cu sinteza de T_4. Or, există un mecanism adaptaţional destinat de a produce un hormon de activitate biologică mai mare – triiodtironina.

TSH interacţionează cu receptorii specifici de pe membrana tireocitelor, stimulând prin intermediul mesagerilor secunzi intracelulari captarea şi oxidarea iodului, incorporarea acestuia în tireoglobulină, proteiliza tireoglobulinei şi formarea hormonilor tiroidieni – T_4 şi T_3 acţiune stimulatoare asupra secreţiei hormonilor tiroidieni au alimentele proteice, temperatura joasă, întunericul, gestaţia, parturiţia, lactaţia; din contra – temperatura înaltă, lumina puternică inhibă activitatea tiroidiană.

Hormonii tiroidieni tetraiodtironina (T_4) şi triiodtironina (T_3) circulă în sânge în formă legată cu proteinele transportoare - TBG (*thyroxine binding globulin*) sau albumină; variaţia formelor de transport modifică bilanţul hormonal. Astfel, în cazul în care TBG este crescută, se măreşte şi concentraţia de T_4 total paralel cu concentraţia normală de T_4 liber (de ex., în gestaţie, la administrarea de hormoni estrogeni sau progestativi); dacă nivelul de TBG este diminuat, scade, de asemenea, concentraţia de T_4 total în timp ce concentraţia de T_4 liber este normală (în sindromul nefrotic, ciroza hepatică).

Metabolismul periferic al hormonilor tiroidieni este efectuat de trei enzime, care catalizează deiodinarea hormonilor tiroidieni în ţesuturi. Deiodinaza tip I este responsabilă de deiodinarea T_4 în T_3; această enzimă produce aproape în exclusivitate, T_3 circulant în sânge. Deiodinaza tip II are aceeaşi acţiune şi este expresată în creier, hipofiză, ţesutul adipos şi în placentă. Deoarece activitatea deiodinazei tip II sporeşte o dată cu micşorarea disponibilităţii de T_4, se consideră că activitatea acestei enzime reprezintă mecanismul homeostatic de menţinere a producţiei de T_3 în ţesuturile periferice, inclusiv în placentă la gravidele cu hipotiroidism, asigurând fătul cu cantitatea necesară de tiroxină necesară pentru organogeneză. Placenta coţine şi deiodinaza tip III, care converteşte T_4 în T_3, iar T_3 în T_2.

Acţiunea biologică a hormonilor tiroidieni. Triiodtironina este hormonul tiroidian primar, iar tetraiodtironina (tiroxina) serveşte în calitate de precursor pentru sinteza de T_3 prin deiodinare sub acţiunea iodtironin – deiodinazei. Conversia periferică a T_4 în T_3 serveşte la stabilizarea nivelului de T_3 circulant. Nivelul seric de T_4 joacă un rol suplimentar în homeostazia hormonilor tiroidieini. În stările caracterizate prin concentraţia joasă de T_4 în ser, din cauza deficienţei de iod, sporeşte activitatea iodtironin-deiodinazei în creier, rezultând de aici amplificarea conversiei T_4 în T_3 şi compensarea parţială a deficienţei de hormon prin intensificarea activităţii acestuia.

Interrelaţiile T_4-T_3 capătă o importanţă deosebită în perioada dezvoltării antenatale a creierului. Creierul este deosebit de bogat în tipul II de iodtironin-deiodinază. Intensificarea activităţii acestei enzime la animalele hipotiroidiene în scopul menţinerii nivelului intracelular de T_3, sugerează că interacţiunea T_3 cu receptorii specifici nucleari este o etapă critică în medierea acţiunii acestui hormon asupra creierului.

T_3 este fixat de receptorii nucleari T_3R cu o afinitate mai mare pentru T_3 decât pentru T_4, iar interacţiunea hormonului cu receptorii iniţiază cascada de evenimente nucleare, din care rezultă amplificarea sau inhibiţia expresiei acelor gene, de care s-a fixat complexul T_3-T_3R.

Rolul hormonilor tiroidieni materni în dezvoltarea creierului fetal este crucial. Studiile au demonstrat că la embrionul uman cu hipotireoidism transferul transplacentar maternal-fetal asigură cca 25–50% din necesitățile de T_4 pentru dezvoltarea normală a fătului. Ca răspuns la scăderea concentrației de T_4, se intensifică activitatea tipului II de 5-deiodinază în creierul fetal, asigurând menținerea nivelului normal sau aproape normal de T_4 în creier (dar nu și în alte țesuturi). Deoarece după naștere dispare sursa maternală de T_4, acești copii pot avea un nivel normal de dezvoltare intelectuală doar la un tratament prompt, început chiar de la naștere.

Hormonii tiroidieni posedă efecte metabolice, funcționale și morfogenetice.

Efectele metabolice constău în intensificarea proceselor oxidative, sporirea consumului oxigenului în mușchi, miocard, ficat, piele, sporirea termogenezei (efectul calorigen) prin decuplarea oxidării și fosforilării. Hormonii tiroidieni intensifică lipoliza și inhibă lipogeneza, activează sinteza colesterolului concomitent cu intensificarea utilizării și eliminării din organism a acestuia. La fel ca și adrenalina, hormonii tiroidieni intensifică glicogenoliza, inhibă glicogenogeneza, contribuie la proteoliză și neoglucogeneză.

Hormonii tiroidicini activează sistemele simpatoadrenal și cardiovascular, stimulează eritropoieza, secreția glandelor digestive și apetitul.

Efectele morfogenetice constau în dezvoltarea somatică, formarea SNC în perioada embriogenezei și postnatală timpurie.

Estimarea funcției glandei tiroide se efectuează prin explorarea funcției bazale sau dinamice a tiroidei; captarea și distribuția intratiroidiană a iodului radioactiv; efectele periferice ale hormonilor tiroidieni. Dozarea statică include măsurarea iodemiei sau ioduriei timp de 24 ore; analiza formelor libere – T_4 liber (normal 11–23 pmol la litru) și T_3 liber (normal 3–8 pmol la litru). (De menționat că în cazul prezenței anticorpilor anti- T_3, se mărește artificial valoarea T_3 liber). Pentru practica cotidiană este suficientă dozarea T_4 și TSH. Din alte probe fac parte: tireoglobulina, care este dozată pentru monitorizarea cancerului tiroidian și care este crescută și în unele forme de tiroidită, la fumători, la gravide, la persoanele cu gușă, în prezența anticorpilor anti-TG și scăzută în tireotoxicoze.

Calcitonina secretată de celulele C ale tiroidei poate fi dozată prin determinarea atât a secreției bazale, cât și a celei stimulate prin administrarea pentagastrinei. Hipersecreția calcitoninei permite diagnosticarea hiperplaziei celulelor C, a carcinoamelor tiroidiene medulare; ea poate fi majorată în tiroidita cronică, insuficiența renală, în hipercalciemie, hipergastrinemie.

Măsurarea cheltuelilor totale de energie în condiții bazale (metabolismul bazal) prin calorimetria indirectă este, de asemenea, un indiciu al secreției tiroidiene.

Teste dinamice. Administrarea intravenoasă a 2OO µg de TRH (*Thyrotropin-Releasing-Hormone*) generează secreția de TSH maximum peste 30 minute. Testul cu TRH apreciază reactivitatea tireotropului adenohipofizar, care depinde de integritatea celulelor tireotrope, de nivelul hormonemiei – excesul de hormoni tiroidieni endo- sau exogeni inhibă răspunsul tireotrop. Răspunsul tireotrop permite diferențierea hipotiroidismului central hipofizar (secundar) de cel periferic (primar). Lipsa răspunsului la TRH în perioada tratamentului gușei sau a cancerului tiroidian cu hormoni tiroidieni atestă o inhibiție fiziologică tireotropă.

Scintigrafia și curbele de fixație

Captarea iodului radioactiv de către tiroidă necesită o injecție de iod radioactiv (I^{131} sau I^{123}), se exprimă în procente de iod captat în raport cu doza totală administrată (normal – 20%

către ora a 6, 40% către 24 ore) şi reflectă secreţia hormonală bazală, care este ridicată în caz de hipertiroidism. Această probă este contraindicată gravidelor şi copiilor, în supraîncărcarea organismului cu iod (medicamente iodate).

Scintigrafia izotopică oferă o imagine a glandei şi se efectuează cu Tehneţiu 99, însă doar scintigrafia cu iod radioactiv corespunde imaginii funcţionale a glandei. Astfel se poate studia aspectul funcţional al unui nodul, care poate fi "fierbinte" în caz de hiperfixaţie sau "rece" în caz de hipofixaţie.

Dozarea autoanticorpilor anti-peroxidazici (anti-TRO) este informativă în 80% din cazuri de tireoidită Hashimoto, anticorpii antireceptori TSH (IgTS) şi antitireoglobulinici (anti-TG) se depistează în 80% din cazuri de boala Basedow. Totodată, 10% de subiecţii normali posedă anti-TG şi anti-TPO fără patologie tiroidiană.

Hipertiroidismul

Hipertiroidismul este un sindrom de hiperfuncţie tiroidiană cu excesul de hormoni tiroidieni sau cu efecte tiroidiene exagerate (gradul avansat se numeşte tioreotoxicoză). Se disting trei forme de hipertireoză: primară, prin afecţiuni primare ale tiroidei (adenom hormonal secretor), secundară, prin afecţiunea tireotropilor hipofizari (adenom hipofizar activ) şi terţiară, prin afecţiunea celulelor neurosecretoare de TRH ale hipotalamusului.

Hipertiroidismul reprezintă o consecinţă a hiperfuncţiei totale sau a unei părţi a glandei tiroide. Entitatea nozologică cea mai frecventă este boala Basedow, care prezintă o hiperfuncţie tiroidiană autonomă de natură autoimună. Patogenia constă în stimularea excesivă de natură autoimună a tiroidei, independent de adenohipofiză de către anticorpii anti-receptori membranari (receptorii pentru TSH). Consecinţele hiperstimulării tiroidiene sunt hiperplazia parenchimatoasă cu infiltraţie limfocitară şi efectele periferice ale hipertiroidismului.

Tireotoxicoza "artificială" şi cea iatrogenă poate fi indusă de consumul excesiv de hormoni tiroidieni (deseori clandestin, în special, în scop de slăbire).

Hipertiroidismul de orice origine se manifestă prin dereglări neurologice şi psihice, metabolice, cardiovasculare.

Dereglările metabolismului energetic în hipertiroidism se manifestă prin decuplarea oxidării şi fosforilării în mitocondrii, prin diminuarea sintezei de ATP, creşterea concentraţiei de ADP şi fosfor anorganic, intensificarea energogenezei şi calorigenezei, creşterea metabolismului bazal. Metabolismul glucidic se caracterizează prin activaţia fosforilazei hepatice cu intensificarea glicogenolizei, depleţia ficatului de glicogen, intensificarea utilizării periferice a glucozei, activarea hexokinazei şi intensificarea absorbţiei glucozei din

intestin, hiperglicemie. Activarea ciclului pentozofosforic de către hormonii tiroidieni conduce la sinteza de NADPH. Totodată, se activizează şi insulinaza hepatică, degradarea accelerată a insulinei şi deficienţa acestui hormon, fapt ce stimulează secreţia insulinei, care, fiind îndelungată, poate epuiza funcţional pancreasul endocrin. Dereglarea metabolismului proteic constă în intensificarea catabolismului proteinelor, bilanţ negativ de azot, excreţia intensă de azot, potasiu şi fosfor cu urina, hiperazotemie pe seama azotului rezidual, hiperaminoacidemie, atrofia muşchilor striaţi, osteoporoză. Dereglarea metabolismului lipidic se manifestă prin sensibilizarea fibrelor simpatice din ţesutul adipos cu lipoliză intensă, accelerarea lipolizei în ficat, inhibiţia lipogenezei din glucide, intensificarea cetogenezei, hipercetonemie, cetonurie.

Manifestările neurogene se traduc prin sporirea excitabilităţii SNC, a sistemului vegetativ simpatic cu efectele specifice.

Manifestările cardiovasculare constău în creşterea concentraţiei de beta-adrenoreceptori în cord şi hipersensibilizarea organului la acţiunile adrenergice, în degradarea hormonilor tiroidieini cu formarea de produşi denumiţi pseudocatecolamine. Acţiunea cardiotropă a hormonilor tiroidieni constă din suma acţiunii cardiotrope pozitive şi a efectelor metabolice în miocard – intensificarea proceselor oxidative, decuplarea oxidării şi fosforilizării, depleţia rezervelor de glicogen şi creatinfosfat, sporirea conţinutului de acid lactic. În rezultat, survine hiperfuncţia cardiacă – tahicardia, creşterea excitabilităţii, fibrilaţia atrială, hipertrofia miocardului, iar tahicardia în asociaţie cu dereglările metabolice conduce la degenerescenţa miocardiocitelor (miocardiodistrofie), la insuficienţa circulatorie cardiogenă.

În hipertiroidism sporeşte şi tonusul arteriolelor cu hipertensiune arterială.

Semnele clinice cardinale ale hipertiroidismului sunt slăbirea rapidă paradoxală concomitent cu apetitul păstrat sau chiar cu bulimie, slăbirea predominantă a muşchilor proximali (de ex., m. quadriceps cu “simptomul taburetei” – subiectul aşezat pe scaun nu se poate ridica în picioare), miastenie; tahicardia în repaus cu ritmul sinuzal (100–130 pe minut), care se agravează la efort, dispnee la efort, guşa difuză omogenă cu implicarea ambilor lobi tiroidieni, privire strălucitoare, simptome palpebro-retractile – retracţia pleoapei superioare cu apariţia limbului cornean de sus, asinergia oculo-parpebrală la privirea în

jos, concomitent cu mărirea limbului cornean de sus, clipire rară; exoftalmie simplă (este prezentă în 85% din cazuri fără a fi specifică pentru b. Bazedow; în tiroidită Hashimoto incidenţa simptomului este de 10%). Exoftalmia se datorează unui edem al muşchilor retrobulbari, care împing în afară globul ocular, făcând apariţia limbului cornean de sus şi de jos.

Din alte simptome fac parte iritabilitatea, comportamentul instabil, tremorul şi gesturile stângace, oligohipomenoreea, osteoporoza, în special în menopauză, astenia sexuală, impotenţa şi ginecomastia la bărbaţi, termofobia, setea. Este caracteristic mixedemul pretibial datorat infiltraţiei edemaţioase şi inflamatorie a gambei la nivelul crestei tibiale.

Hipotireoidismul

Hipotireoidismul este o stare caracterizată prin insuficienţa hormonilor tiroidieni şi (sau) prin diminuarea efectelor tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi primar (defecte congenitale în sinteza hormonilor, afecţiuni primare ale tiroidei, procese inflamatoare, autoimune, tiroidectomia, radioterapia, carenţa de iod), secundar (afecţiuni hipofizare cu insuficienţa tireotropinei) sau terţiar (afecţiuni hipotalamice cu insuficienţa TRH).

Hipotiroidismul la copii se traduce prin cretinism tiroidian, iar la adulţi – prin mixedem.

Hipotiroidismul se manifestă prin dereglări ale metabolismului energetic (diminuarea proceselor oxidative, scăderea metabolismului bazal), glucidic (diminuarea activităţii fosforilazei cu acumularea de glicogen în ficat, diminuarea activităţii hexokinazei cu dereglarea absorbţiei glucidelor din intestin, diminuarea oxidării glucidelor cu deficitul de oxaloacetat, a ciclului pentozofosforic cu deficitul de NAPH şi, în final, cu intensificarea cetogenezei cu hipercetonemie, cetonurie, acidoză metabolică), lipidic (hipercolesterolemie şi ateromatoză), proteic (diminuarea anabolismului proteic concomitent cu intensificarea catabolismului).

Mixedemul congenital sporadic are drept cauză hipo- aplazia glandei tiroide şi se manifestă prin subdezvoltarea somatică şi psihică – cretinism tireopriv, idiotism.

Cretinismul endemic este în relaţie cu deficitul de iod în solul şi apele anumitelor regiuni geografice. Concomitent cu deficitul de iod, în patogenia cretinismului endemic mai au importanţă unele substanţe exogene cu acţiune

tireostatică – excrementele animalelor domestice, care conțin substanțe tireostatice, substanțele sintetice – tioureea, tiouracilul, tiocianurile, sulfanilamidele etc. Concentrația joasă a hormonilor tiroidieni în sânge conduce la hipersecreția TSH cu efectele specifice – hiperplazia tiroidei (gușa, acțiune goitrogenă și strumogenă).

Hipotiroidismul la adulți. Insuficiența tiroidiană la adulți poate fi o consecință a distrucției glandei tiroide, tiroidectomiei, medicamente, ce inhibă funcția sau proliferarea tiroidei, ingerarea iodului radioactiv, tiroidita autoimună, senescența cu scleroza tiroidiană, dereglarea congenitală a hormonogenezei, utilizarea antitiroidienelor, afecțiuni hipofizare cu deficiența de TSH, afecțiuni suprahipofizare cu deficiența de TRH. Hormonemia tiroidiană redusă se poate întâlni în denutriție, deficit congenital de TBG, în prezența anticorpilor antihormonali.

Hipotiroidismul primar este mai frecvent de origine organică: congenitală și achiziționată – iatrogenie (iod radioactiv, tiroidectomie, radioterapie), autoimună (tireoidita Hashimoto), funcțională congenitală, care se manifestă în perioada adultă, în supraîncărcarea organismului cu iod, antitiroidienele de sinteză, litiul.

Patogenia manifestărilor hipotiroidismului ține de deficiența efectelor hormonilor tiroidieni.

Manifestările cutanate constau în infiltrația cutano-mucoasă, mixedem, anasarcă, piele uscată, rece mai ales în regiunea extremităților, edem dur cu degete reci, figură umflată, edemațioasă, rotunjită, pleoape albe și edemațioase, buze violete cu pielea galbenă, macroglosie, unghii fărâmicioase, păr rar, alopeție, depilație axilară și pubiană, senzație de frig și hipotermie.

Manifestările cardiovasculare sunt bradicardia, zgomotele cardiace surde, cianoza buzelor, pericardita, megalocardia, microvoltajul cardiac și dereglarea repolarizării miocitelor, ateromele coronariene.

Dintre manifestările respiratorii fac parte dispneea, hipoventilația alveolară, pleurezia.

Dereglările neuropsihice se manifestă prin astenie intelectuală, reacții întârziate, pierderea memoriei, somnolență, mișcări lente, sedentarism, indiferență, pasivitate, depresie, psihoze halucinatorii, diminuarea sexualității, parestezii, coma mixedematoasă cu hipotermie.

Dintre alte manifestări se înregistrează crampe musculare, miopatie hipertrofică (mioedem), constipații, balonare abdominală, ileus paralitic, ascită, menoragie, hiperprolactinemie şi galactoree, extinderea şeei turceşti din cauza hiperplaziei celulelor tireotrope.

În sânge se depistează hipercolesterolemie, anemie microcitară, normocitară şi deseori macrocitară, în caz de hipotiroidism periferic (primar), are loc sporirea concentrației plasmatice de TSH (> 6 mU/L), diminuarea T_4 sau valorii normale de T_4, dar cu diminuarea raportului T_4/T_3 (insuficiență tiroidiană de rezervă), iar în hipotiroidismul central (secundar) – reducerea concomitentă a T_4 şi TSH. Testul cu TRH permite diferenţierea hipotiroidismului hipofizar de cel suprahipofizar: secreţia STH la administrarea tiroliberinei denotă hipotiroidism hipotalamic (terţiar), iar lipsa reacției – hipotiroidism hipofizar (secundar).

Guşa simplă prezintă mărirea în volum a corpului tiroidei fără de leziuni inflamatorii sau degenerative şi fără dereglări secretorii. Etiologic, guşa se clasifică în congenitală, endemică, sporadică şi experimentală.

Guşa prin dereglări congenitale ale hormonogenezei este în relație cu absența iodurilor, deficitul incorporării iodului în compuşii organici, absența dehalogenazei, anomalii ale tireoglobulinei.

Guşa endemică afectează cel puţin 10% din populaţie din regiunea deficitară de iod. (Se vorbeşte despre guşa endemică doar în cazul în care sunt afectați cel puțin 10% din populaţie). Aceste arealuri geografice nu sunt obligatorii în regiunile muntoase. Factorii etiologici sunt numeroşi: aportul zilnic de iod mai puțin de 50 mcg; goitrogeni naturali, care eliberează tiocianuri (brassica, manioca), malnutriţia şi poluanţi, ereditatea, radiația).

Guşa sporadică atacă, în special, femeile adolescente, dezvoltarea fiind favorizată de diferite etape ale vieţii genitale.

Guşa "experimentală" se instalează în tiroidectomia parţială, tratamentul cu antitiroidiene de sinteză, iod, litiu, pierderi urinare de proteine, ce leagă hormonii tiroidieni (sindromul nefrotic).

Guşa spontană sau cea experimentală, provocată de carenţa de iod sau prin administrarea antitiroidienelor de sinteză, reprezintă răspunsul hipofizei la deficiența de hormoni tiroidieni prin stimularea retroreglatorie a secreţiei hormonului tireotrop. Acesta este un mecanism de compensare,

care constă în hiperplazia tiroidei sub acţiunea tireotropului şi permite menţinerea eutiroidismului.

Dereglarea secreţiei tireocalcitoninei. Tireocalcitonina este secretată de către celulele C parafoliculare, care intră în componenţa sistemului APUD. Calcitonina are un efect antagonist cu cel al parathormonului – inhibă osteoclaştii, contribuind la transformarea în osteoblaşti, frânează resorbţia osului, are un efect calciuretic, intensifică formarea de 1,25-dihidroxivitamină D şi absorbţia calciului din intestin.

30.4. Fiziopatologia gonadelor

30.4.1. Fiziopatologia testiculelor

La majoritatea speciilor animale toate aspectele reproducţiei sunt controlate de hormonii secretaţi de ovare şi testicule. Aceste funcţii includ: formarea genotipului sexual în perioada embriogenezei, formarea fenotipului sexual în perioada postnatală, care include maturaţia sexuală în perioada pubertaţiei, diferite forme de comportament sexual tipic pentru fiecare sex, atracţia sexuală şi potenţa.

La om, steroizii gonadali sunt responsabili de diferenţierea fenotipică sexuală, maturaţia sexuală, libidou şi potenţă. Comportamentul sexual la om include şi identitatea de sex, perceperea *eu*-lui masculin sau feminin, rolul comportamental conform sexului (sexul social sau identitatea socială), diferite procese prin care identitatea sexuală este demonstrată altor indivizi. Se consideră că comportamentul sexual la om este mai complex decât la alte specii şi că identitatea sexuală este determinată în mare măsură şi de factorii sociali şi psihologici.

Dezvoltarea sexuală în ontogeneză. Embrionii de ambele sexe se dezvoltă într-o manieră identică până la şapte săptămâni de gestaţie, după ce dezvoltarea anatomică şi psihologică diverge. Dezvoltarea sexuală normală a embrionului depinde de trei procese succesive. Primul proces include determinarea sexului genetic în momentul conceperii (XX sau XY). Al doilea proces include formarea sexului gonadal sub influenţa informaţiei codificate în cromozomii sexuali – gonada iniţial indiferentă se diferenţiază în ovare sau testicule. Procesul final include translaţia sexului gonadal în sexul fenotipic.

Feminizarea tractului genital se produce în prezența ovarelor sau în absența gonadei masculine funcționale – în aceste condiții are loc dezvoltarea ductului mulerian – mugurele tractului genital feminin şi inhibiția ductului volfian – mugurelui tractului genital masculin, iar, în rezultat, se dezvoltă fenotipul sexual feminin. Masculinizarea tractului urogenital şi a genitaliilor externe masculine necesită testiculele funcționale şi secreția a trei hormoni cu trei acțiuni succesive: hormonul antimulerian, testosteronul şi dihidrotestosteronul (metabolitul 5-redus al testosteronului). Hormonul antimulerian sintetizat în testiculele fetale produce supresia ductului mulerian şi astfel previne dezvoltarea uterului şi a trompelor uterine la bărbați. Testosteronul sintetizat de testicule circulă în plasmă şi transformă ductul volfian în epididim, canalul deferent şi veziculele seminale. Dihidrotestosteronul, format predominant în celulele-țintă din testosteron, induce formarea uretrei masculine, prostatei şi genitaliilor masculine externe.

Dereglarea oricărui din aceste trei procese poate cauza dezvoltarea sexuală anormală, care generează dereglări ale sexului cromozomial, gonadal sau fenotipic.

Rolul hormonilor sexuali în controlul libidoului şi potenței la om

Din punct de vdere biologic, steroizii exercită două tipuri de efecte comportamentale: efecte organizaționale şi activatoare. Efectul organizațional este exercitat de hormoni la etapa de organogeneză şi constă în modificarea dezvoltării anatomice a creierului în conformitate cu specia, imprimând ireversibil anumite modele stereotipe de comportament, care, fiind imprimate, se manifestă şi în lipsa hormonilor sexuali. Efectele activatoare constau în suscitarea anumitelor activități sexuale discrete (de ex., comportamentul copulativ) şi necesită prezența perpetuă a steroizilor pentru manifestarea deplină. Această delimitare este convențională. Astfel, efectele organizaționale pot fi latente în absența hormonilor sexuali, iar efectele activatoare asociate pot persista şi după castrație.

Libidoul sau dorința sexuală este definit ca o necesitate biologică pentru activitatea sexuală şi reprezintă atracția sexuală instinctivă, exprimată tipic prin "căutare sexuală" ("vânătoare sexuală"). Intensitatea libidoului este variabilă la diferiți indivizi şi chiar la unul şi acelaşi individ în diferite perioade de timp. Bazele psihologice ale libidoului sunt puțin cunoscute. Dintre factorii

determinanţi fac parte activitatea sexuală în trecut şi prezent, anturajul psihosocial, receptorii dopaminergici ai creierului şi măduvei spinării, hormonii gonadali.

Potenţa este abilitatea de a efectua un raport sexual complet. Ea include la bărbaţi reacţia specifică la excitanţii erogeni prin erecţie penială suficientă pentru penetraţia vaginală, activitatea fricţională de durată optimă şi ejacularea. Aceste funcţii sunt influenţate de hormonii gonadali. Astfel, la bărbaţi, castraţia prepubertală, înainte de secreţia androgenelor, previne dezvoltarea atracţiei sexuale, în timp ce castraţia bărbaţilor adulţi produce un declin al comportamentului sexual, însă doar ocazional un bărbat castrat poate fi capabil de copulaţie timp de 2 ani după castraţie. Terapia substituitivă cu androgene a bărbaţilor hipogonadali restabileşte rapid atracţia sexuală. Faptul că administrarea inhibitorilor aromatazei la masculii maimuţelor castrate afectează atracţia sexuală demonstrează rolul crucial în atracţia sexuală a metaboliţilor estrogenici ai testosteronului, dar nu a testosteronului însuşi.

Evidenţa rolului androgenelor în reglarea comportamentului sexual la om este sprijinită şi de dependenţa libidoului de concentraţia serică a testosteronului, însă aceasta este mai veridică la bătrâni, nu şi la tineri. Nivelul înalt de testosteron poate scurta perioada de latenţă a erecţiei stimulată de factorii erogeni, la fel ca şi perioada de refracteritate, iar restabilirea nivelului de testosteron la bărbaţii hipogonadali restaurează interesul sexual, scurtează latenţa şi refracteritatea postejaculatoare, măreşte frecvenţa şi magnitudinea erecţiilor nocturne. Din contra, sistarea terapiei cu testosteron la bărbaţii hipogonadali conduce la declinul libidoului în 3-4 săptămâni concomitent cu scăderea erecţiilor spontane.

La femei, anihilarea secreţiei ovariene prin ovariectomie sau în menopauza naturală nu are un efect esenţial asupra activităţii sexuale. Explicaţia constă în faptul că paternul sexual feminin, odată fixat în ontogeneză, devine hormonal independent. Este posibil că atracţia sexuală la femei să fie dependentă de aceiaşi hormoni, ca şi la bărbaţi, deci de androgene. Deoarece ovariectomia nu influenţează formarea androgenelor adrenaliene, aceasta nu afectează nici atracţia sexuală. Din contra, hipofizectomia sau adrenolectomia, concomitent cu sistarea secreţiei androgenelor la femeile castrate anterior, diminuează dorinţa sexuală. Se

consideră că androgenele adrenaliene la femei au efect direct asupra dorinței sexuale sau acționează ca prohormoni pentru sinteza în țesuturile extraglandulare ale altor hormoni steroidieni, care pot menține atracția sexuală în lipsa hormonilor ovarieni.

La bărbații castrați, în țesuturile extraglandulare din androgenele adrenaliene, se formează cantități considerabile de estrogene, dar foarte mici cantități de testosteron, care doar la unii bărbați adulți castrați pot fi suficienți pentru a menține libidoul şi potența.

Or, steroizii gonadali joacă un important rol în atracția sexuală la masculii tuturor speciilor şi controlează atracția sexuală la femele şi, posibil, la femei.

Identitatea sexuală şi rolul comportamental sexual la om este fundamental diferit la bărbați şi femei. Rolul comportamental sexual este influențat de factorii culturali şi sociali, fapt ce rezultă din diferite activități ale ambelor sexe în diferite societăți.

Rolul hormonilor sexuali în erecția penială

Erecția penială este răspunsul final la multipli stimuli erogeni, psihogeni şi senzoriali din sursele imaginative, vizuale, auditive, olfactive, gustative, tactile şi din sursele reflexogene genitale, care provoacă cascade de fenomene neurologice şi vasculare, ce conduc la tumescența penilă şi la o rigiditate suficientă pentru penetrația vaginală.

Erecția este asociată cu modificările esențiale psihologice şi fizice, inclusiv cu "deşteptarea" sexuală, tumescența testiculară, dilatarea bulbului uretral, mărirea glandei şi dimensiunilor circulare ale penisului, hiperemia pielii mai sus de epigastru, piept, fese, erecția mameloanelor, tahicardie, hipertensiune, hiperventilație, miotonie generală. Modificările locale penile reprezintă o consecință a vasodilatației parasimpatice sub acțiunea impulsurilor din SNC sau sunt rezultatul acțiunii reflexe ca răspuns la stimulația aferentă locală a nucleelor parasimpatice sacrale. Se consideră că androgenele modulează reactivitatea centrilor nervoşi la acțiunea stimulilor erogeni. Datele noi atestă implicarea androgenelor gonadale în modularea erecției penile prin intermediul reglării locale a secreției de NO (monooxidul de azot este un viguros factor relaxant al musculaturii vaselor sanguine, ceea ce produce hiperemie arterială). Experimentele au demonstrat reducerea NO-sintetazei (NOS) în țesuturile penile la castrație şi restabilirea rezervelor de NOS la

substituirea androgenelor. Aceasta a respins dogma veche despre faptul că androgenele acționează doar prin modularea centrală a libidoului.

Datele despre influența androgenelor asupra frecvenței erecției reflexe, "non-erotice", de asemenea, susțin rolul acțiunii periferice ale androgenelor la om. Studiile recente pe șobolani au demonstrat rolul dihidrotestosteronului și nu a testosteronului în modularea locală a căii NO-cGMP. Faptul că androgenele amplifică tumescența penilă nocturnă (NPT), dar nu și erecția ca răspuns la stimulii erotici, sugerează existența căilor centrale androgen-senzitive și androgen-insensitive pentru controlul erecției.

Erecția penială este în relație cu scăderea rezistenței în patul vascular al penisului și creșterea ulterioară a afluxului arterial, conducând la supraumplerea cu sânge a corpilor cavernoși. Creșterea dramatică a afluxului arterial penil de 25–60 ori conduce la tumescență. Astfel, presiunea intracorporală în stare flaccidă a penisului este de 10–15 mm Hg, în faza inițială a ciclului sexual presiunea intrapenilă se modifică modest și rămâne la acest nivel până la atingerea maximumului circumferinței și volumului penisului. Cum numai penisul devine erect, presiunea în corpul penisului crește rapid până la cca 90 mm Hg. Contracția mușchilor perineali generează creșterea ulterioară a presiunii intrapenile mai sus de 120 mm Hg (presiune suprasistolică), din care rezultă rigiditatea completă și elevația penisului mai mult de 90 grade referitor la membrele inferioare. După ejaculare și orgasm, presiunea în corpul penil declină rapid, iar volumul revine la starea flaccidă.

Androgenele serice pot juca un rol și în reglarea tumescenței penile nocturne (*nocturnal penile tumescence*, NPT), care reprezintă erecția spontană (cca 70% din rigiditatea totală), ce apare în faza paradoxală a somnului. Fenomenul apare în 4–5 reprize pe noapte, cu intervalul de cca 90 min, iar fiecare episod durează cca 30–45 min; durata totală este de 90–180 min pe noapte (20–25% din durata totală a somnului). Numărul și durata episoadelor scade cu vârsta – de la 6,8–4 la 13 ani până la 3,5–1,7 episoade la 70 ani, iar timpul total de tumescență scade până la 25% de cel de la 13 ani. Majoritatea viselor asociate la episoadele de tumescență penilă au coloratură erotică. Erecția la deșteptare este ultimul episod de tumescență, dar nu este în relație cu umplerea vezicei urinare.

Administrarea substituitivă a androgenelor restabileşte TPN la bărbaţii hipogonadali şi la bătrâni. Antidepresantele şi antihipertensivele influenţează TPN. Trazodonul, antidepresantul cu acţiune complexă, inclusiv cu inhibiţia recaptării serotoninei, prelungeşte durata TPN, iar amitriptilina (antidepresant triciclic) şi mianserina reduce amplitudinea şi durata TPN.

Promoţia copulaţiei prin testosteron pare a fi mediată de creşterea eliberării dopaminei în aria medială preoptică, posibil prin sinteza de NO. Rolul activării dopaminergice în stimularea comportamentului sexual la om este susţinută de următorul fapt: administrarea apomorfinei, bromocriptinei (agonişti ai dopaminei), provoacă erecţie penilă spontană; utilizarea precursorului dopaminei levodopa se asociază cu creşterea libidoului, revenirea erecţiei spontane sau a emisiilor nocturne la 20–30% din pacienţi cu boala Parkinson, trataţi cu acest agent; utilizarea agenţilor antidopaminergici provoacă scăderea libidoului şi disfuncţii erectile în 50% din cazuri.

Ejacularea este controlată de inervaţia simpatică a organelor genitale şi apare ca rezultat al activităţii arcului reflex spinal. Ejacularea constă din două procese succesive: emisia şi ejacularea propriu zisă. Emisia constă în depozitarea lichidului seminal în uretra posterioară prin contracţiile simultane ale ampulei *vas deferens*, a veziculelor seminale şi musculaturii netede a prostatei. Ejacularea adevărată este expulsia lichidului seminal fluid din uretra posterioară prin meatus.

Influenţa androgenelor asupra actului de ejaculare constă în amplificarea spematogenezei, secreţiei seminale şi prostatice, modificând astfel volumul şi compoziţia ejaculatului.

Orgasmul. La geneza orgasmului contribuie elementele fiziologice şi psihogene. Stimulii aferenţi generaţi de actul sexual şi transmişi de la organele genitale prin nervul pudendal induc elementele fiziologice: contracţia muşchilor netezi ai accesoriilor organelor sexuale; senzaţia inevitabilităţii ejaculării, eliberarea presiunii în uretra posterioară, contracţia bulbului uretrei şi perineului, contracţii ritmice ale planşeului pelvic, emisia spermei şi ejacularea, reversia tensiunii sexuale şi modificărilor fiziologice generalizate. Neuronii senzoriali corticali percep aceste evenimente ca plăcere. Factorii, ce influenţează subiectiv senzaţia de plăcere orgastică, includ gradul

excitației sexuale, noutatea activității sexuale, imaginea psihosexuală a individului.

Detumescența. În această fază, penisul revine la starea flaccidă. Vasoconstricția arteriolelor și reversia evenimentelor în elementele contractile îndepărtează sângele de la corpii cavernoși și permit creșterea drenajului venos. Inițial, viteza refluxului venos se mărește de cca 10 ori, ulterior atinge nivelul pretumescent. Activația receptorilor adrenergici penili locali este cel mai important neuromecanism al detumescenței. Interferența cu această funcție prin blocada alfa-1 receptorilor poate conduce la priapism – erecție îndelungată persisitentă timp de 12 – 24 și mai multe ore.

Perioada refractară este perioada de timp după ejaculare, în care stimulii erogeni nu pot provoca excitație sexuală și erecție penilă. Durata fazei refractare depinde de vârstă, starea fizică a individului, anturajul psihologic. De menționat că viziunea tradițională despre faptul că orgasmul la bărbați este urmat de detumescență și refracteritate a fost demitizat, cel puțin parțial, de observațiile că unii bărbați sunt multiorgastici – au orgasme repetate, fără detumescență și refractaritate.

Secreția androgenă, funcția sexuală și vârsta la bărbați

Concomitent cu vârsta, reactivitatea sexuală la bărbați scade, manifestându-se prin prelungirea timpului necesar pentru atingerea erecției totale la stimuli erogeni psihici și tactili. Faza platoului (excitarea sexuală persistentă) este de asemenea prelungită, iar menținerea erecției necesită stimularea genitală continuă. Orgasmul și senzația inevitabilității ejaculării devine mai puțin intensă. Detumescența survine mai rapid, iar perioada refractară devine mai lungă. Volumul ejaculatului scade. Concomitent cu vârsta, în vasele peniene scade numărul de fibre nervoase, ce conțin NOS (NO-sintaza), scade răspunsul erectil la stimularea cu apomorfină, scade și presiunea maximă intracavernoasă.

O dată cu vârsta se diminuează și concentrația în ser a testosteronului biodisponibil, se reduce raportul dintre testosteron și estradiol (pe contul scăderii androgenelor și creșterii estrogenelor), se mărește concentrația globulinelor, ce leagă hormonii sexuați, fapt ce conduce la creșterea fixării testosteronului circulant, scade *clearance*-ul și se reduce acumularea în țesuturile reproductive a steroizilor activi 5-reduși. De la vârsta de 40 și

până la 70 ani, concentrația testosteronului seric scade anual cu 1%. La persoanele hipogonadale are loc pierderea interesului sexual şi activității sexuale, scăderea volumului emisiei seminale, diminuarea erecției nocturne şi matinale, scăderea energiei şi senzației de bunăstare, iar administrarea substituitivă a testosteronului conduce la amplificarea libidoului, a potenței sexuale, la sporirea numărului erecțiilor nocturne, atestând faptul că deficiența severă de testosteron este cauza primară a disfuncțiilor sexuale în cazurile de hipogonadism, inclusiv în disfuncțiile erectile.

Hipogonadismul reprezintă diminuarea funcțiilor exercitate de gonade şi poartă caracter specific în funcție de sex. Cauzele generale ale hipogonadismului (masculin şi feminin) sunt de ordin congenital (anomalii cromozomiale, agenezia, disgenezia testiculelor) şi de ordin dobândit (procese patologice în hipotalamus, hipofiză, testicule).

Hipogonadismul masculin include hipofuncția epiteliului germinativ, conducând la sterilitate masculină sau la hiposecreția celulelor Leydig, ceea ce, la rândul său, conduce la hipoandrogenie.

Hipogonadismul prepubertal se manifestă prin reținerea dezvoltării sexuale somatice (subdezvoltarea organelor sexuale şi organelor-anexe, lipsa caracterelor sexuale secundare) şi a manifestărilor comportamentului sexual masculin (diminuarea sau lipsa libidoului, erecțiilor). Ansamblul de semne întruneşte sindromul de eunocoidism, caracterizat prin creşterea excesivă în lungime a oaselor membrelor, retardarea osificării cartilajelor, microgenitalism, pilozitate scundă în zonele specific masculine, subdezvoltarea musculară, adipozitate subcutană cu arhitectură feminină.

Hipogonadismul postpubertal conduce la involuția caracterelor sexuale primare şi secundare prin declinul progresiv al comportamentului sexual masculin.

Hipogonadismul feminin (starea hipoovariană) se caracterizează prin dereglarea maturizării foliculelor ovariene şi (sau) a ovulației şi dereglări ale secreției estrogenelor şi progestinelor.

Hipoestrogenia se caracterizează prin reținerea pubertației, subdezvoltarea (sau involuția) organelor sexuale externe şi anexelor, atrofia endometriului, epiteliului vaginal, hiposecreția glandelor genitale, lipsa proceselor ciclice hormonale şi în organele sexuale, creşterea excesivă a

oaselor membrelor şi retardarea osificării cartilajelor, sterilitate. Lipsesc, de asemenea, caracterele sexuale secundare – pilozitatea corpului cu patern feminin, subdezvoltarea glandelor mamare.

Hipergonadismul prepubertal se manifestă prin pubertaţie precoce atât la băieţi, cât şi la fetiţe, cu toate manifestările specifice.

30.5. Fiziopatologia pancreasului endocrin

Pancreasul endocrin secretă doi hormoni în cantităţi apreciabile şi cu activităţi fiziologice distincte – insulina şi glucagonul.

Insulina este sintetizată de celulele beta pancreatice. Expresia genei insulinei în celulele beta pancreatice este reglată de glucoză. Glucoza reglează secreţia insulinei prin intermediul sistemului sensibil la glucoză ale beta-celulelor. Glucoza stimulează transcripţia şi stabilizează mARN al insulinei, provoacă eliberarea acesteia din granulele secretoare ale beta-celulelor. Secreţia insulinei şi C-peptidei este stimulată, în afară de glucoză, şi de aminoacizi (în special, de arginină şi lizină), corpi cetonici şi acizi graşi şi se efectuează prin exocitoză.

Perioada de înjumătăţire a insulinei în circulaţie este de cca 30 minute. Ficatul reţine cca 60% de insulină, iar în rinichi se filtrează cca 40% de insulină, care ilterior se reabsoarbe şi este degradată în epiteliocitele canaliculelor proximale.

Insulina participă la reglarea metabolismului glucidelor, lipidelor şi proteinelor, transportul transmembranar al ionilor şi glucozei, replicaţia şi transcripţia nucleară, diferenţierea, proliferarea şi transformarea celulelor.

Insulina şi glucagonul, hormonul principal contrainsular menţin homeostazia energetică a organismului – echilibrul dintre oferta de energie şi necesităţile reale ale organismului, modulează metabolismul în cele două stări ale organismului – digestic (absorbţia nutrienţilor), care durează 10–15 ore din 24 ore), şi inaniţia (starea postabsorbţională), care durează respectiv 9-14 ore. Deoarece organismul consumă energie perpetuu, iar ingerarea este discontinuă, este important de a înmagazina surplusul de energie parvenit în perioada digestiei (în ficat, ţesutul adipos şi muşchi) pentru a o utiliza ulterior în perioada de inaniţie. Astfel, regimul de stocare alternează cu regimul de mobilizare a nutrienţilor.

Consumul celular al glucozei de către celule se efectuează cu concursul canalelor transmembranare hidrofile – proteine transportoare (receptori) ai glucozei prin intermediul a două mecanisme: transportul activ dependent de gradientul ionilor de sodiu şi difuzia facilitată. Respectiv, aceste două mecanisme de transport sunt efectuate de două tipuri de receptori pentru glucoză – receptorii dependenţi de ionii de sodiu (rinichi şi intestin) şi receptorii difuziei facilitate (în restul organelor).

Receptorii difuziei facilitate sunt de cinci tipuri, însă doar receptorii din muşchii scheletici, miocard şi adipocite (receptori de tip 4) sunt reglaţi de insulină (aceste ţesuturi se numesc insulindependente), în timp ce celelalte tipuri de receptori nu depind de insulină (De menţionat că receptorii pentru glucoză din celulele beta pancreatice, care participă la reglarea secreţiei insulinei, sunt insulinindependente.). Receptorii insulinindependenţi sunt localizaţi atât pe membrana citoplasmatică, precum şi în citoplasmă. Receptorii insulindependenţi (de tip 4),

în lipsa insulinei, sunt localizați în exclusivitate în citoplasmă, în componența veziculelor citoplasmatice; stimularea celulelor cu insulină conduce la translocarea veziculelor cu receptori spre membrana citoplasmatică și incorporarea în membrană, formând canale transmembranare. În rezultat, transportul transmembranar al glucozei în adipocite și miocite crește de 30–40 ori. La micșorarea concentrației insulinei, receptorii se desprind de membrana citoplasmatică și revin în citoplasmă.

Transducția semnalului insulinic se efectuează prin receptorul membranar, care reprezintă o piruvatkinază, prezentă aproape în toate tipurile de celule, dar în special în hepatocite (cca 250.000 pe o celulă), adipocite (cca 50.000 pe o celulă). Interacțiunea receptorilor cu insulina induce procesele de transcripție a genelor specifice metabolice: glucokinaza, gliceraldehiddehidrogenaza.

Principalii generatori de energie sunt glucidele și lipidele, mai puțin importanți – proteinele și aminoacizii.

Metabolismul decurge în funcție de starea organismului. Astfel, în perioada digestiei predomină procesele anabolice – înmagazinarea glucozei în formă de glicogen (glicogenogeneza), scindarea glucozei până la alfa-glicerofosfat și acetil CoA, din care ulterior se sintetizează lipidele (lipogeneza). În inaniție predomină glicogenoliza cu scindarea glucozei în ciclul Krebs, până la produsele finale și generarea de energie, lipoliza cu eliberarea de acizi grași și oxidarea completă a acestora, proteoliza cu eliberarea de aminoacizi și sinteza glucozei (gluconeogeneza) și utilizarea ulterioară a glucozei neoformate. Alternarea stărilor de digestie și inaniție (cel puțin de două ori în 24 ore) modifică diametral direcția metabolismului. De menționat că enzimele-cheie ale lanțurilor metabolice sunt controlate de insulină, glucagon, adrenalină și cortizol.

Semnalele primare pentru reversarea proceselor metabolice în digestie și inaniție sunt concentrația glucozei în sânge și modificările echidirecționale ale insulinei și contradirecționale ale glucagonului. Efectele acestor hormoni sunt antagoniste: insulina activeaza glicogensintetaza și inhibă glicogenfosforilaza, în timp ce glucagonul inhibă glicogensintetaza și activizează glicogenfosforilaza. Insulina inhibă neoglucogeneza stimulată de glucagon, însă nu influențează neoglucogeneza bazală. Insulina stimulează sinteza de glucozo-6-fosfat, iar glucagonul – defosforilarea glucozo-6-fosfatului; insulina stimulează scindarea glucozei până la piruvat și ulterior sinteza acizilor grași din acetil CoA, iar glucagonul inhibă această cale metabolică. O dată cu cele menționate, insulina în mod direct inhibă secreția glucagonului. Insulina posedă o acțiune anticatabolică asupra proteinelor (inhibă gluconeogeneza din proteine și aminoacizi) și o acțiune directă anabolică – contribuie la transportul transmembranar al aminoacizilor în celulă și stimulează sinteza de ARN și proteosintaze.

În hepatocite, glucoza pătrunde prin receptorii pentru glucoză tip 2 independenți de insulină. Procesele metabolice ale glucozei în hepatocite includ formarea de glucozo-6-fosfat prin concursul glucokinazei (hexokinaza IV), care ulterior poate fi supusă la trei procese: sinteza glicogenului, glicoliza sau ciclul pentozofosforic. Acetil CoA format din glucoză este utilizat pentru sinteza acizilor grași.

Toate etapele metabolismului glucozei în hepatocite sunt reglate de insulină la nivel pretranslațional (sinteza mARN) sau posttranslațional (sinteza enzimelor respective). Din genele reglate de insulină fac parte: glucokinaza și ATP-citratliaza hepatocitelor, gliceroaldehiddehidrogenaza adipocitelor.

Efectele glucagonului asupra acestor procese sunt antagoniste. Efectul metabolic sumar va depinde nu atât de concentraţia absolută a hormonilor, cât de raportul concentraţiilor insulină/glucagon.

30.5.1. Insuficienţa insulinică

Insuficienţa insulinică constituie veriga principală a patogeniei diabetului zaharat insulindependent (DZID) sau diabetul tip I.

Diabetul zaharat tip I este în relaţie cu deficienţa de insulină consecutivă reducerii populaţiei de beta-celule pancreatice. Una din cauzele majore ale DZID este inflamaţia cu alterarea autoimună a insulelor Langherhans (insulită) cu localizarea specifică excluzivă în insulele formate din celulele beta, în timp ce în insulele formate din celule producente de glucagon inflamaţia lipseşte.

Deficitul de insulină provoacă multiple dereglări metabolice cu leziuni severe ale structurilor organismului.

Dereglarea sintezei de glicogen şi lipide este manifestarea metabolică primordială şi esenţială a deficienţei de insulină. Acestea sunt în relaţie cu micşorarea indiciului insulină/glucagon. Consecinţa este incapacitatea ficatului şi muşchilor de a sintetiza glicogen şi a adipocitelor de a sintetiza lipide din glucoză. În deficienţa de insulină, aceste organe, chiar şi în perioada digestivă absorbţională, funcţionează în regim de inaniţie – cu inhibiţia proceselor anabolice glicogenogenetice şi lipogenetice şi cu predominarea proceselor catabolice glicogenolitice şi lipolitice. Concomitent, se intensifică şi proteoliza cu neoglucogeneză.

Toleranţa redusă la glucoză şi hiperglicemia, intensificarea catabolismului proteic, hiperlipidemia, angiopatiile şi sindromul renal sunt semnele clinice cardinale ale diabetului tip I.

Patogenia hiperglicemiei constă în faptul că, în lipsa insulinei, receptorii pentru glucoză insulinodependenţi de tipul IV din miocite şi adipocite se retrag în citoplasmă, nu sunt expuşi pe membrana celulară, din care cauză glucoza nu poate fi asimilată de aceste celule pentru sinteza glicogenului şi lipidelor. Toleranţa redusă faţă de glucoză reflectă incapacitatea celulelor de a asimila glucidele. Aceasta se explică prin faptul că în deficitul de insulină glicogensintetaza ficatului rămâne în stare fosforilată inactivă, iar în plus concentraţia sporită de glucagon stimulează procesele de glicogenoliză. Din

cauza stării inactive a enzimelor glicolitice şi a piruvatdehidrogenazei este inhibată transformarea glucozei în acetil CoA şi, consecutiv, sinteza de acizi graşi (lipogeneza). La concentraţii mici de insulină se activizează şi neoglucogeneza din aminoacizi şi glicerol.

Glucagonul intensifică procesele de proteoliză, rezultatul fiind hiperaminoacidemia, aminoaciduria, creşterea concentraţiei ureei şi amoniacului în sânge.

Patogenia hiperlipidemici (predominant pe seama lipoproteinelor cu densitate foarte mică şi a acizilor graşi neesterificaţi) se explică prin faptul că, în lipsa insulinei, lipaza adipocitelor rămâne fosforilată, inactivă, lipidele alimentare nu sunt incorporate în adipocite, iar acizii graşi nesolicitaţi sunt transformaţi în ficat în lipoproteine cu densitate foarte mică. Creşterea concenraţiei în sânge a acizilor graşi neesterificaţi (hiperlipidemie de transport) este consecinţa mobilizării intense a lipidelor din ţesutul adipos.

Hipercetonemia şi cetonuria se datoreşte concentraţiei înalte de acizi graşi în sânge cu intensificarea beta-oxidării şi producţiei abundente de acetil CoA, care, în lipsa insulinei, nu se utilizează pentru resinteza lipidelor, ci pentru sinteza corpilor cetonici – acetonă, acidul hidroxibutiric şi acetilacetic.

Sindromul renal în hipoinsulinism constă din glucozurie, care se datoreşte hiperglicemiei înalte şi concentraţiei mari de glucoză în filtratul glomerular, care depăşeşte capacitatea funcţională a glucokinazei epiteliului canalicular (pragul fiind de cca 180 mg/DL). Glucozuria antrenează poliurie (diureza osmotică), iar poliuria consecutiv polidipsia. Dezvoltarea microangiopatiei cu nefropatie diabetică conduce la diminuarea progresivă a filtraţiei glomerulare, la creşterea permeabilităţii filtrului renal cu albuminurie. Cetonuria este consecutivă hipercetonemiei.

Angiopatiile diabetice au în patogenie glicozilarea proteinelor – proces propriu DZID, care constă în asocierea nefermentativă a glucozei la aminogrupele acizilor aminaţi cu formarea în peretele vascular a complecşilor din glucoză şi proteine (cetoaminproteine). Glicozilarea modifică conformaţia moleculei de proteină, sarcina electrică, modifică funcţia proteinelor, blochează centrul activ. Angiopatiile diabetice afectează atât vasele mici, cât şi cele mari.

Patogenia generală a angiopatiilor diabetice constă în glicozilarea proteinelor şi alterarea membranei bazale a vaselor, degradarea componenţilor

matricei intercelulare (colagen, fibronectine, proteoglicane, integrine). În sumă, rezultă remodelarea cu îngroşarea membranei bazale.

Macroangiopatia în formă de ateroscleroză cu afectarea predominantă a intimei vasculare se observă în cord, creier, picioare. Succesiunea de procese include glicozilarea proteinelor, alterarea membranei bazale, eliberarea citokinelor, activarea endoteliocitelor, miocitelor vasculare, fibroblaştilor, macrofagelor, infiltraţia acestora cu lipoproteine, formarea plăcilor ateromatoase. Acest proces este favorizat de concentraţia înaltă în sânge a lipoproteinelor aterogene de densitate foarte mică, caracteristică pentru diabet. Alt mecanism patogenetic al macroangipatiilor diabetice constă în glicozilarea şi alterarea colagenului şi elastinei din componenţa peretelui vascular, fapt ce modifică proprietăţile mecanice ale vaselor.

Microangiopatiile se întâlnesc la cca $^1/_3$ din pacienţii cu diabet zaharat, atacă predominant capilarele glomerulare cu rezoluţia în glomeruloscleroză. Componentul de bază al peretelui capilar în glomerulii renali o constituie membrana bazală, pe de o parte a căreia sunt aranjate endoteliocitele, iar pe cea de a doua – podocitele. Capilarele glomerulului sunt susţinute de mezangiul arboriform constituit din celule mezangiale şi matrice. În diabet are loc glicozilarea proteinelor, care îngroaşă membrana bazală şi în întregime peretele vascular cu reducerea perfuziei glomerulului şi vitezei de filtrare, sporesc permeabilitatea capilarelor glomerulare cu albuminurie, hipertrofia matricei mezangiale, conducând la obturarea completă a vaselor, sclerozarea acestora – glomeruloscleroza. În regiunea tubilor renali are loc fibroza tubulo-interstiţială. De menţionat că angiopatiile diabetice sunt apreciate ca o dereglare a proceselor reparative, orientate spre reparaţia leziunilor membranei bazale şi mezangiului provocate de factorii patogeni ai diabetului zaharat.

Din alte forme de microangiopatii fac parte şi retinopatiile.

Diabetul zaharat poate conduce la come – cetoacidotică în insuficienţa absolută a insulinei, hiperosmolară în deficienţa insulinică moderată şi lactoacidotică în hipoxie, septicemie, şoc cardiogen (Supradozarea insulinei se poate solda cu coma hipoglicemică.). Acidoza este şi o consecinţă a hiperlactacidemiei produsă în rezultatul incapacităţii ficatului de a resintetiza glicogenul din acidul lactic format în diferite organe.

Cauza primară a comei cetoacidotice este insuficienţa absolută a insulinei (în sânge nu se depistează nici insulina, nici C-peptida). Se manifestă prin hiperglicemie (20–30 mMol/L), glucozurie, acidoză metabolică decompensată prin acumularea în sânge a corpilor cetonici (concentraţia poate să crească de 200 ori până la 2 mMol/DL), lactatului, piruvatului; pH este mai jos de 7,0, survine deshidratarea cu deficitul total de apă până la 10% şi micşorarea lichidului intravascular cu 25–30%, hipovolemie policitemică, hemoconcentraţie, hipotensiune arterială, insuficienţă circulatorie. Dereglările perfuziei conduc la hiponutriţia şi hipoxia miocardului cu insuficienţă cardiacă. Dereglările reologice ale sângelui pot conduce la hipercoagulare.

Corecţia patogenetică a homeostaziei în coma cetoacidotică urmăreşte lichidarea deficienţei de insulină, rehidratarea şi resalinizarea organismului, restabilirea echilibrului acido-bazic şi a rezervelor de glicogen.

30.5.2. Insulinorezistenţa

Diabetul zaharat tipul II se caracterizează prin disfuncţia beta-celulelor pancreatice şi rezistenţa la insulină a majorităţii ţesuturilor-ţintă periferice: muşchi scheletici, ficat, rinichi, ţesutul adipos. Cercetările genetice au determinat că la progenitura de la părinţii cu diabet II se întâlneşte primar atât rezistenţa la insulină, cât şi disfuncţia beta-celuleor.

Deseori rezistenţa insulinică este sinonimizată cu incapacitatea depozitării glucozei la stimularea cu insulină măsurată prin intermediul testului “hiperinsulinemic-euglicemie” (creşte toleranţa la insulină, din care cauză este mărită şi doza insulinei necesare pentru menţinerea euglicemiei). Ulterior, atenţia investigatorilor a fost concentrată asupra insulinorezistenţei organelor responsabile de captarea glucozei (muşchi, ţesutul adipos). În afară de aceasta, se studiază şi lipoliza, şi producţia de glucoză prin glicogenoliză – procese ce sunt inhibate de insulină. Or, în insulinorezistenţă captarea glucozei este inhibată, iar lipoliza şi producţia endogenă de glucoză scapă de sub controlul insulinei.

Pe lângă muşchi şi ficat, ţesutul adipos este a treia arie metabolică de acţiune a insulinei. O implicaţie majoră în metabolismul glucidic constituie reglarea de către insulină a lipolizei şi delivrării în circulaţie a glicerolului şi acizilor graşi liberi (AGL). Glicerolul reprezintă o sursă pentru sinteza endogenă

de glucoză, iar concentrația sporită de AGL contribuie la dezvoltarea insulinorezistenței mușchilor. Or, din rezistența țesutului adipos la acțiunea antilipolitică a insulinei rezultă eliberarea în exces a AGL și glicerolului, influențând nefavorabil homeostazia glucozei.

În insulinorezistență (la persoanele cu diabet II) crește considerabil doza de insulină exogenă, care stimulează captarea glucozei de către țesuturi și inhibă producția de glucoză endogenă.

Lipoliza este cel mai sensibil proces la insulină: la persoanele cu diabetul II doza de insulină, care inhibă lipoliza, este de 2–3 ori mai mare decât la persoanele sănătoase. Aceasta indică faptul că țesutul adipos este la fel de sensibil față de insulină, ca și mușchii sau ficatul.

Or, șirul de procese aranjate în ordine descrescândă a sensibilității lor față de insulină este următorul: lipoliza – producția endogenă de glucoză – captarea glucozei.

Patogenia insulinorezistenței

Insulinorezistența reflectă defectul acțiunii insulinei predominant în mușchii scheletici și ficat.

Cauzele majore ale insulinorezistenței mușchilor în stadiul prediabetic sunt: predispoziția genetică, obezitatea și hipoactivitatea fizică.

În insulinorezistență și diabetul II au fost relevate defecte în lanțul semnalizării insulinice. La nivel celular semnalizarea insulinică începe cu fixarea insulinei pe receptorii celulari specifici, ceea ce stimulează autofosforilarea subunității intracelulare a receptorului. Reducerea autoactivării receptorilor insulinici de pe miocite și adipocite a fost depistată la pacienții cu diabetul II. S-a demonstrat că obezitatea este factorul major, ce contribuie la instalarea activității reduse a receptorilor insulinici, fapt ce sugerează concluzia că reducerea activității kinazice a receptorilor este secundară și consecutivă obezității, hiperinsulinemiei și hiperglicemiei.

Există date convingătoare despre caracterul ereditar al diabetului II. Genele – candidați sunt: gena ce clonează receptorii insulinici, subunitatea intracelulară, proteinkinazele, glucokinaza hepatică, glicogensintaza, proteinfosfataza.

Obezitatea și lipsa exercițiilor fizice sunt factorii majori ce contribuie la dezvoltarea insulinorezistenței. S-a stabilit că exercițiile fizice sporesc

sensibilitatea la insulină, independent de reducerea masei corporale şi modificările în compoziţia corpului. Astfel, la copiii de la părinţi cu diabetul II antrenamentul fizic timp de 6 săptămâni activizează captarea glucozei şi sinteza glicogenului, ca urmare a creşterii sensibilităţii la insulină.

AGL derivaţi din adipocite sunt implicaţi în patogenia insulinorezistenţei. În insulinorezistenţă scade efectul antilipolitic al insulinei, care, concomitent cu activarea sistemului simpatic, provoacă eliberarea AGL în sânge. AGL contracarează efectele insulinei prin inhibiţia captării şi oxidării glucozei în muşchii scheletici şi creşterii producţiei de acetil-CoA.

În patogenia insulinorezistenţei are importanţă şi leptina – hormon derivat din adipocite. Leptina reduce masa corporală prin receptorii specifici hipotalamici, ce reglează cheltuielile energetice ale organismului şi senzaţia de saţietate. Secreţia leptinei este în relaţie cu masa adipozităţilor. Deficienţa leptinei sau defectul receptorilor provoacă la rozătoare obezitate, hiperinsulinemie şi hiperglicemie. La om, mutaţiile în sistemul leptină-receptori sunt extrem de rare.

31. Fiziopatologia sistemului sanguin

Prof. univ. P. Cazacu

31.1. Modificările volumului total al sângelui

31.1.1. Normovolemiile

31.1.2. Hipervolemiile

31.1.3. Hipovolemiile

31.1.4. Hemoragia

31.2. Procese patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul eritrocitar

31.2.1. Modificările cantitative în sistemul eritrocitar

31.2.1.1. Eritrocitozele

31.2.1.2. Anemiile

31.3. Procese patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul leucocitar

31.3.1. Modificările calitative ale leucocitelor

31.3.2. Modificările cantitative ale leucocitelor

31.3.2.1. Leucocitozele

31.3.2.2. Leucopeniile

31.3.2.3. Hemoblastozele

31.3.2.4. Leucozele

31.3.2.4.1. Etiologia leucozelor ca şi a altor tumori este multilateral studiată, dar definitiv nu e elucidată

31.3.2.4.2. Patogenia leucozelor

31.3.2.5. Limfoamele

31.4. Procese patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul trombocitar

31.4.1. Trombocitozele

31.4.2. Trombocitopeniile

31.4.3. Trombocitopatiile

Sângele, ca un component structural al organismului, reprezintă un sistem integral complicat, rezultatul final al funcţionării căruia e realizarea principalelor procese fiziologice – *nutriţia, respiraţia, secreţia şi excreţia.* Sângele reprezintă un ţesut lichid circulant, constituit din compartimentul solid (elementele figurate ale sângelui – eritrocitele, leucocitele, trombocitele) şi cel lichid (plasmă), substanţe organice şi anorganice.

Datorită faptului că în sângele periferic sunt prezenţi anticorpi, antitoxine, material plastic şi energetic, hormoni şi substanţe biologice active, precum şi datorită proprietăţii fagocitare a leucocitelor, sângele realizează şi funcţia de protecţie şi de integrare a organismului pe calea umorală. Sângele, realizând multitudinea de funcţii, reprezintă unul din cele mai importante ţesuturi, ce asigură menţinerea homeostaziei organismului.

Prin urmare, cunoaşterea proceselor patologice tipice şi a schimbărilor reactive (calitative şi cantitative), apărute în organele hematopoietice şi în sângele periferic, precum şi studierea patogeniei acestor procese şi modificări, în mare măsură, contribuie la stabilirea diagnosticului corect şi efectuarea tratamentului raţional nu numai al bolilor sistemului sanguin, dar şi al altor maladii.

31.1. Modificările volumului sângelui circulant

Volumul total de sânge la omul sănătos constituie la bărbaţi aproximativ 5–5,5 litri, la femei – 4 litri (7–8% din masa corporală). În circulaţie se află aproximativ 3,5–4 litri (*sânge circulant*) şi circa 1,5 litri este depozitat în ficat, plămâni, vasele organelor cavităţii peritoniale (*sânge depozitat*). În diverse stări patologice, volumul sângelui circulant poate fi normal, mărit sau micşorat.

Raportul dintre volumul elementelor figurate ale sângelui şi volumul plasmei este denumit *hematocrit*, care la bărbaţi este egal aproximativ cu 48%, iar la femei – cu 42%. În funcţie de corelaţia dintre volumul elementelor figurate ale sângelui şi cu cel al plasmei, se disting diverse forme patologice tipice ale volumului total al sângelui.

Creşterea sau scăderea volumului total al sângelui circulant sunt, respectiv, desemnate ca *hipervolemii* şi *hipovolemii*.

Creşterea sau micşorarea volumului sângelui circulant se poate produce:

a) concomitent pe seama numărului de elemente figurate şi a volumului plasmei. În asemenea circumstanţe e vorba de *hiper- sau hipovolemie simplă;*

b) numai pe seama elementelor figurate (*hipervolemie policitemică sau hipovolemie oligocitemică*);

c) numai pe seama plasmei (*hipervolemie oligocitemică sau hipovolemie policitemică*).

Stările în care nu se constată modificarea volumului sângelui circulant, dar se micşorează sau se măreşte numărul de elemente figurate, sunt denumite respectiv *"normovolemie oligocitemică"şi "normovolemie policitemică"*.

31.1.1. Normovolemiile

Normovolemia oligocitemică – este o stare caracterizată prin valori normale ale volumului sângelui circulant, concomitent cu hematocritul, scăzut mai jos de 36% şi cu micşorarea numărului de elemente figurate (în special, al eritrocitelor).

Cauzele normovolemiei oligocitemice sunt: deprimarea eritrocitopoiezei, liza exagerată a hematiilor sau pierderea acestora apărută ca rezultat al sângerărilor.

Manifestările normovolemiei oligocitemice sunt determinate de acţiunea factorului nociv, care a provocat micşorarea numărului de hematii. De exemplu, normovolemia oligocitemică se instalează în faza de compensare hidrică a hemoragiei, volumul sângelui circulant fiind compensat pe seama deplasării lichidului interstiţial în compartimentul plasmatic, ceea ce, la rândul ei, condiţionează micşorarea vâscozităţii sângelui. Uneori, concomitent, se poate constata şi micşorarea numărului de leucocite, ce conduce la diminuarea rezistenţei organismului, sau de trombocite cu soldarea hipocoagulabilităţii şi cu apariţia sindromului hemoragic.

Normovolemia policitemică este o stare caracterizată prin valoarea normală a volumului sângelui circulant, concomitent cu creşterea numărului de elemente figurate, ce conduce la mărirea hematocritului în proporţie de mai mult de 48%.

Cauzele. De regulă, normovolemia policitemică poate să apară în urma transfuziei masei eritrocitare, leucocitare sau trombocitare.

Manifestările. Se caracterizează prin creşterea vâscozităţii sângelui, conducând la micşorarea vitezei curentului sanguin, mai cu seamă în vasele microcirculatorii cu diminuarea intensităţii schimbului transcapilar al substanţelor nutritive.

31.1.2. Hipervolemiile

Hipervolemia normocitemică (pletora simplă) – stare caracterizată prin mărirea volumului sângelui circulant, asociată cu valori normale ale hematocritului.

Cauzele. De regulă, poate să apară pe o perioadă de timp foarte scurtă, în cazul în care se transfuzează neargumentat un volum mare de sânge sau apare ca o reacţie de compensare, de exemplu, la efectuarea unui efort fizic intens şi îndelungat.

Manifestările. Se caracterizează printr-o intensă ieşire în patul vascular al sângelui depozitat. În experiment a fost demonstrat faptul că mărirea volumului total de sânge cu 50 – 70% este uşor suportată de animale, iar în cazul în care această hipervolemie depăşeşte 150 – 200%, ea poate conduce la apariţia diverselor complicaţii: decompensarea circulaţiei sistemice, modificări reologice ale sângelui îndeosebi în vasele microcirculatorii, cu asocierea hipercuagulabilităţii, iar în unele circumstanţe se poate solda şi cu urmări mai severe – extravazarea lichidului în cavitatea abdominală, pleurală, perecardiacă, formarea de microtrombi etc.

Hipervolemia oligocitemică (pletora hidremică) – stare caracterizată prin creşterea volumului sângelui circulant pe seama volumului plasmei, hematocrutul fiind scăzut.

Cauzele. Hipervolemia oligocitemică apare în urma reţinerii apei în patul vasular, fie ca rezultat al măririi concentaţiei adiuretinei sau cauzată de perturbări ale funcţiei rinichilor însoţite de reţinerea apei în organism. În unele cazuri, poate să apară ca rezultat al aportului mărit de lichide în organism (administrarea neargumentată, în cantităţi excesive, a plasmei, constituienţilor plasmei etc.), sau în urma tulburării metabolismului hidric însoţit de hidremie.

Manifestările. În experiment, reproducerea pletorei hidremice artificiale a demonstrat că administrarea intravenoasă rapidă a soluţiei izotonice de

NaCl se poate solda cu fenomene de tulburări generale ale circulației sanguine, cu stază în mica circulaţie, hemoragii în diferite organe etc. Hipervolemia oligocitemică trebuie să fie deosebită de diversele forme de hidremii, a căror particularitate constă doar în diminuarea riziduului mineral, fără o creştere a volumului tolal al sângelui.

Hipervolemia policitemică – stare caracterizată prin creşterea volumului sângelui circulant, în special, pe seama măririi numărului de elemente figurate ale sângelui, conducând la mărirea hematocritului mai mult de 48%.

Cauzele. Hipervolemia policitemică poate să apară ca o reacţie de compensare apărută în urma hipoxiei cronice şi caracterizată printr-o intensificare reactivă a hematopoiezei cu o diabază pronunțată a hematiilor în sângele periferic. O atare hipervolemie se constată în toate maladiile, la baza cărora stă insuficienţa de oxigen, de exemplu, în bolile cronice ale aparatului respirator, în insuficiența cardiacă, insuficiența circulatorie cronică, vicii cardiace etc.

Hipervolemia policitemică primară, de exemplu, în boala Waquez-Osler, este determinată de hiperplazia predominantă a seriei eritrocitare cu o proliferare pronunțată a tuturor elementelor figurate ale sângelui, formate şi maturizate în măduva roşie a oaselor. În sângele periferic se constată concomitent mărirea cantităţii de hemoglobină, creşterea numărului de eritrocite, leucocite granulate şi trombocite.

Manifestările. Hipervolemia policitemică se caracterizează prin hiperfuncţia cordului şi creşterea debitului cardiac şi a presiunii arteriale, prin creşterea vâscozităţii sângelui şi micşorarea vitezei torentului sanguin. Uneori se poate constata şi o intensă adeziune şi agregare plachetară cu formarea de microtrombi, mai cu seamă în vasele microcirculatorii cu declanşarea coagulării intravasculare diseminate. *Vezi şi Eritremia.*

31.1.3. Hipovolemiile

Hipovolemia normocitemică (simplă) – stare caracterizată prin scăderea volumului sângelui circulant, raportul dintre eritrocite şi plasmă fiind normal.

Cauzele. Hipovolemia normocitemică apare în primele ore după o hemoragie acută, cauzată de lezarea vaselor, de exemplu, în ulcerul gastric,

în tuberculoza pulmonară activă, sau poate să apară în urma traumelor mecanice asociate cu lezări de vase mari sanguine. Hipovolemia normocitemică poate să apară şi ca rezultat al depozitării unei cantităţi mari de sânge în ficat, splină, plexul subpapilar, conducând la micşorarea volumului sângelui circulant fără schimbarea valorii hematocritului (de exemplu, în şocul traumatic, colaps etc.). Manifestările vor depinde de caracterul cauzei, care a provocat hemoragia.

Hipovolemia oligocitemică – stare caracterizată prin scăderea volumului sângelui circulant, în special, pe seama micşorării numărului de eritrocite. Hematocritul este scăzut mai jos de 36%.

Cauzele. Hipovolemia oligocitemică poate să apară în urma hemoragiei acute, mai cu seamă, în fazele în care mecanismele de compensare sunt încă insuficiente. Aceasta se explică prin faptul că în asemenea condiţii volumul sângelui pierdut nu poate fi substituit fie pe seama afluxului de sânge din depozitele sanguine, fie pe seama deplăsării lichidului tisular în vase. Poate să apară şi ca rezultat al reprimării eritrocitopoiezei (de exemplu, în anemiile hipo- şi aregeneratoare), sau în urma hemolizei patologice.

Hipovolemia policitemică (anhidremie) – stare caracterizată prin micşorarea volumului sângelui circulant, în special, pe seama volumului de plasmă, cu hematocritul mărit şi cu o creştere pronunţată a vâscozităţii sângelui.

Cauzele. De regulă, hipovolemia policitemică se constată în maladiile, la baza cărora stă deshidratarea organismului (de exemplu, în dizenterie, holeră, plasmoree, diaree, supraîncălzire, voma incoercibilă la gravide etc.).

31.2. Procesele patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul eritrocitar

31.2.1. Dereglările proceselor de diferenţiere şi proliferare a seriei eritroblastice

Echilibrul eritrocitar nemodificat este menţinut de două procese antagoniste *eritrocitopoieza* şi *eritrodiereza* – procese reglate în mod normal printr-un mecanism reglator, în care eritropoietinei îi revine rolul primordial.

Hematopoieza – proces de formare şi maturizare a elementelor figurate ale sângelui. Hematopoieza are loc în organele hematopoietice: măduva roşie a oaselor, splină, timus şi

nodulii limfatici. În măduva osoasă, celula stem pluripotentă (CSP) se diferențiază în două ditrecții: celule formatoare de colonii ale mielopoiezei (CFC-GEMM) şi celulele formatoare de colonii ale limfopoiezei (CFC-Li B şi T).

Celulele pluripotente ale mielopoiezei (CFC-GEMM), în rezultatul diviziunii celulare, formează colonii de celule predecesoare ale granulocitelor şi monocitelor (CFC-GM), colonii granulocitare (CFC-G), monocitare (CFC-M), megacariocitare (CFC-Meg), precum şi celule hematopoictice orientate în direcția formării de colonii a eretrocitelor „burst" (CFC-EB„burst"), din care rezultă coloniile de eritrocite eritropoietin-sensibile (CFC-Epo).

Eritrocitopoieza – proces de formare şi maturizare a eritrocitelor (*hematiilor*).

Se deosebesc următoarele procese şi etape succesive ale eritrocitopoiezei.

Diferențierea – proces hematopoietic, caracterizat prin etape morfofunctionale, care realizează transformarea celulei medulare nediferențiate în element eritropoietic.

Etapele de diferențiere a eritrocitelor sunt următoarele: celula stem pluripotentă (CSP) ——> celula pluripotentă a mielopoiezei (CFC-GEMM) ———>-celula formătoare de colonii eritrocitare „burst" (CFC-EB„burst") ——> celula medulară unipotentă eritropoietin-sensibilă (CFC-Epo) ————> proeritroblastul.

Multiplicarea (proliferarea) – proces hematopoietic efectuat prin mitoză şi prin intermediul căruia se realizează sporirea numarului de elemente hematopoietice.

Etapele proliferării: proeritroblast (I ciclu mitotic) ——————> eritroblast bazofil (2 cicluri mitotice) ————> eritroblast policromatofil (1 ciclu mitotic).

Maturizarea (maturația) – totalitatea de prosece morfologice, funcționale şi biochimice, pe care le suferă eritroblastul pentru a se transforma în eritrocit matur.

Etapele de maturație: eritroblast bazofil—>eritroblast policromatofil —> eritroblast oxifil ——> reticulocit medular ——————> reticulocit sanguin ——> eritrocit.

Eliberarea (diabaza) – proces fiziologic hematopoietic caracterizat prin eliberarea reticulocitelor din organul medular în circulația sanguină.

Importanța acestor 4 procese ale eritrocitopoiezei nu este egală pe întregul ei parcurs. În etapele inițiale predomină procesele de diferențiere. Proliferarea se opreşte în etapa denumită convențional eritroblast policromatofil. Maturația începe în proeritroblast, dar continuă în reticulocit încă 2 zile dupa diabază.

Reglarea eritrocitopoiezei. Eritrocitopoieza este reglată printr-un dublu mecanism de conexiune inversă (feedback), precum şi prin diverse mecanisme, actualmente, puțin studiate.

S-a demonstrat faptul că eritrocitopoieza poate fi stimulată sau inhibată în funcție de necesitățile de oxigen ale țesuturilor. Această reglare se realizează, pe de o parte, prin acțiunea eritropoietinei, iar pe de altă parte, printr-un ansamblu de factori stimulatori sau inhibitori şi de o mare diversitate de receptori specifici lor, ataşați pe membrana celulelor țintă respective ale eritrocitopoiezei. De exemplu: factorii reglatori sunt citochinele, care acționează prin structura lor specifică, iar uneori prin cooperarea cu alți factori. Factorii reglatori acționează prin legarea de receptori specifici, printr-o mulțime de reacțuii biochimice, care, în sfârşit, se termină cu activarea reglatorului intracelular – protein-kinaza C. Aceasta activează genele, care produc un ARN şi proteinele necesare inițierii fazei S a ciclului celular, a diferențierei celulare sau orice alt proces comandat de factorul reglator. Numărul acestor factori reglatori este mare şi în continuă creştere. Dintre aceşti factori fac parte: eritropoietina, factorul stimulator al celulei stem, factorul

stimulator al coloniilor granulomonocitare, factorul stimulator al coloniilor granulocitare şi al coloniilor monocitare etc.

Producerea eritropoietinei este declanşată de hipoxia celulară a aparatului juxtaglomerular, de hipoxia ficatului şi splinei. Unii autori admit că hipoxia ar activa o enzimă proteolitică tisulară, care, la rândul său, ar reacţiona asupra eritropoietinogenului plasmatic, determinând formarea eritropoietinei active. O altă ipoteză presupune că hipoxia ar împiedica formarea unui factor eritropoietininhibitor, în absenţa căruia eritropoietina rămâne activă.

Secreţia eritropoietinei depinde atât de presiunea parţială a oxigenului în ţesuturi, cât şi de corelaţia dintre aport şi consum al oxigenului la acest nivel. Aportul este determinat de masa eritrocitară activa, iar ea, la rândul ei, determină echilibrul dintre procesul de producere (*eritrocitopoieză*) şi cel de distrugere a eritrocitelor (*eritrodiereză*).

Eritrocitopoieza în măduva roşie a oaselor include 4 procese morfofiziologice succesive în timp. Acestea sunt *diferenţierea, multiplicarea (proliferarea), maturizarea (maturaţia) si eliberarea (diabaza)* hematiilor din măduva osoasă în sângele periferic.

Aceste procese sunt delimitate numai din punct de vedere didactic, în realitate, ele se desfăşoară concomitent şi se completează reciproc.

Este foarte dificil a determina dacă acţiunea unui agent patogen se exercită asupra procesului de diferenţiere sau asupra multiplicării elementelor seriei roşii. În ambele cazuri, rezultatul este acelaşi: apare *hiperplazia* sau *hipoplazia* acestei serii celulare din măduva osoasă.

A. Hiperplazia reprezintă intensificarea diviziunii celulare cu mărirea numărului de celule în ţesutul respectiv. Hiperplazia în măduva osoasă se manifestă prin procese hiperproliferative primare şi procese hiperproliferative secundare.

1. Procesele hiperproliferative primare sunt determinate de leziuni primare la nivelul celulei medulare a mielopoiezei, caracterizate prin intensificarea diviziunii celulare cu mărirea numărului de celule nediferenţiate ale seriei eritroblastice sau celei mieloblastice. De regulă procesele hiperproliferative primare, apărute la nivelul seriei eritroblastice, constituie veriga patogenetică principală a policitemiei adevărate.

2. Procesele hiperproliferative secundare mai frecvent apar ca rezultat al hipersecreţiei de eritropoietină, deşi pot fi şi de origine neurogenă şi endocrină.

Hipersecreţia eritropoietinei cu intensificarea eritrocitopoiezei şi instalarea eritrocitozei secundare absolute are la baza sa următoarele mecanisme:

a) aportul scăzut de oxigen (de ex., în insuficienţa cronică a aparatului respirator, fibroze pulmonare, emfizem pulmonar, tuberculoza pulmonară, pleurezia bilaterală etc., fapt ce determină intensificarea eritrocitopoiezei cu instalarea eritrocitozei secundare absolute;

b) insuficienţa de transport al oxigenului de la plămâni la ţesuturi (de ex., în stenoza arterei pulmonare, insuficienţa cardiacă, în special, a ventriculului drept, în afecţiuni însoţite de scăderea cantităţii de hemoglobină circulantă etc.);

c) dereglarea utilizării oxigenului la nivelul ţesuturilor (de ex., în intoxicaţia cronică cu oxid de carbon, cu săruri de cobalt etc.).

Din cele relatate rezultă că procesul hiperproliferativ poate fi atestat ca proces primar (de ex., în eritromieloze, eritremii), precum şi ca proces hiperproliferativ secundar (de ex., în sindroamele determinate de o hipersecreţie a eritropoietinei.

B. Hipoplazia în măduva osoasă reprezintă diminuarea capacității de diferențiere a țesutului medular cu reducerea populației celulare și funcției proliferative. Hipoplazia poate apărea în cadrul unor afecțiuni ale măduvei osoase prin mai multe mecanisme:

1. Prin înlocuirea țesutului medular normal:

a) cu țesut tumoral, de ex., metastazele tumorale generalizate în leucemia acută, în limfoamele maligne avansate, metastazele sistemului osos, etc.;

b) cu țesut adipos (de ex., în panmielopatia senilă);

c) cu țesut conjunctiv fibros (de exemplu, în mieloscleroza limfoidă, metaplazia mieloidă cu mieloscleroză etc.

2. Prin necroza medulară – distrugerea țesutului medular normal, care poate fi determinată:

a) de mecanismul toxic direct, de ex., acțiunea toxică a hidrocarburilor aromatice – benzenului, toluenului, xilenului, a sărurilor de aur etc.;

b) de mecanismul alergic (de exemplu, formarea de anticorpi anticelule stem sau antifactori reglatori ai hematopoiezei, formarea de anticorpi antieritrocitari și antileucocitari etc.).

3. Prin afectarea selectivă a seriei eritroide (de exemplu, în anemia aplastică pură, nefrectomia bilaterală, nefropatile cronice etc.).

De menționat că atât procesele hiperproliferative, cât și cele hipoproliferative ale seriei erotroblastice, sunt caracterizate prin modificări calitative și cantitative ale hematiilor.

31.2.2. Modificările calitative în sistemul eritrocitar

Modificările calitative ale hematiilor se caracterizează prin abateri de la morfologia eritrocitară normală, fiind sesizate sub următoarele 4 variații patologice:

a) variații patologice de mărimea hematiilor;

b) variații patologice de formă;

c) variații patologice de culoare;î

d) prezența diverselor incluzii eritrocitare.

a) Variații patologice de mărime a hematiilor

Macrocitele sunt eritrocite cu diametrul de peste 9 μm. Macrocitoza fiziologică apare la nou-născut, în primele 2 săptămâni de viață. Macrocitoza patologică apare în toate stările însoțite de creșteri importante ale numărului de reticulocite. De exemplu, macrocite se constată în anemiile hemolitice ereditare nesferocitare, anemii aplastice, anemii toxice (cu benzol, aur, plumb, arsenic), în nefropatii cronice, în unele cancere (gastric, pancreatic), în hemocromatoză, după iradiere, după tratarea îndelungată cu unele medicamente: citostatice, antivirale, etc.

Prezența în frotiul sanguin a eritrocitelor cu dimensiuni diferite poartă denumirea de *anizocitoză.*

Microcitele sunt eritrocite cu dimensiuni sub valorile normale. Microcitoza poate fi considerată fiziologică în cazul în care microcitele nu depășesc 20% din totalul eritrocitelor, iar dimensiunile lor nu scad mai mult de 1–1,5 μm. În microcitoza patologică mai mult de $^1/_4$ din totalul hematiilor au un diametru mai mic de 6 μm și o suprafață de 100 μm^2 (N=120/135 μm). Conținutul de Hb este redus nu numai din cauza volumului scăzut al hematiilor, dar și din cauza încărcării insuficiente a acestora cu acest pigment. Microcitul, observat pe frotiul sanguin, de regulă, are o zonă mai clară la mijloc, fiind numit *eritrocit hipocrom* sau *anulocit.* Microcitoza se constată în anemiile hipocrome, în unele talasemii și anemii hemolitice.

Megalocitele sunt eritrocite cu dimensiuni, ce le depășesc cu mult pe cele normale (diametru – 12–15 μm) cu semnificație totdeauna patologică. Megalocitele sunt celule ale eritrocitopoiezei embrionare – celule, care la oamenii sănătoși nu sunt depistate în sângele periferic.

Apariția megaloblaștilor și megalocitelor în sângele periferic denotă tulburarea procesului de maturizare a celulelor seriei eritroblastice a măduvei osoase. Megalocitele pe frotiul sanguin sunt lipsite de zona centrală, întrucât ele au formă eleptică, apărând colorate omogen și mai intens decât eritrocitele normale.

De menționat că încărcarea megalocitelor cu hemoglobină constituie doar $^1/_3$ din volumul eritrocitar, hipercromia fiind doar aparentă. Megalocitele se constată în boala Biermer ca rezultat al mitozei atipice cu alterări profunde ale procesului de proliferare, diferențiere și maturație a hematiilor.

Schizocitele sunt fragmente de eritrocite de formă rotundă sau neregulată cu diametrul de 2 – 4 μm. De regulă, schizocitele pot proveni prin fragmentarea mecanică sau în rezultatul fagocitării parțiale a eritrocitelor. Se constată în hemolizele traumatice, microangiopatice, în anemia feriprivă şi cea megaloblastică.

b) Variații patologice de formă a hematiilor

Sferocitele sunt eritrocite, al căror diametru longitudinal scade în favoarea celui transversal, fiind nu mai mare de 6 μm, mai intens colorate şi lipsite de zona centrală clară. Serocitele au o suprafață redusă cu 20–30% față de cea a eritrocitelor normale. Aspectul sferic este determinat de diverse modificări structurale apărute la nivelul membranei eritrocitare (de ex., pierderea de substanțe din membrana eritrocitară conduce la imposibilitatea hematiilor de a se lărgi sau întinde, devenind sferice, cu plasticitate redusă şi mai fragile. În soluții hipotone se hemolizează mai rapid decât eritrocitele normale. Un număr mare de sferocite în sângele periferic este caracteristic bolii Minkowski-Chauffard. *Vezi şi Membranopatiile.*

Drepanocitele sunt eritrocite în formă de seceră, întâlnite în talasemia-S. Forma de seceră sau coasă este determinată de polimerizarea HbS cu aşezarea moleculelor de hemoglobină patologică sub formă de baghete. Aceste eritrocite sunt rigide, au aspect de lună nouă, incapabile de a traversa capilarele înguste ale splinei, fiind stagnate la acest nivel şi distruse.

Acantocitele sunt eritrocite asemănătoare frunzelor de acantă. Forma este determinată de un defect genetic în structura fosfolipidelor din membrană eritrocitară.

Ovalocitele sau *eliptocitele* sunt eritrocite de formă ovală, diferența dintre cele două diametre este variabilă, dar relativ constantă. Forma ovală e determinată de schimbarea structurii conformaționale a proteinelor membranare. Ovalocitoza se poate constata în boala Biermer, în anemii feriprive, anemii carențiale grave, în eliptocitoza ereditară.

Eritrocitele în „ semn de tras la țintă " sunt eritrocite patologice, în care o mică cantitate de hemoglobină este repartizată la periferia celulei şi alta – în centrul lor. Asemenea eritrocite apar pe frotiul sanguin în talasemia majoră.

Poikilocitele reprezintă eritrocitele patologice de cele mai diverse forme: în formă de virgulă, steluță, corn, pară, rachetă etc. Poikilocitoza denotă o regenerare intensă şi patologică a eritrocitopoiezei. Se constată în anemii hemolitice grave, anemii carențiale severe, leucemii acute etc.

c) Variații patologice de culoare a hematiilor

Eritrocitele policromatofile şi bazofile sunt eritrocite tinere, care n-au ajuns la maturizarea completă după expulzarea nucleului. Culoarea lor pe frotiul colorat este roz-albăstrie, roz-cenuşie, sau roz-violetă, fiind denumite *policromatofile.* Dacă eritrocitele au culoare cu nuanță albăstruie, atunci e vorba de *eritrocite bazofile.* Un număr mare de policromatofile în sângele periferic denotă fie un efort de regenerare intensă, fie o tulburare a diabazei cu ieşirea pronunțată în sângele periferic a eritrocitelor imature.

Eritrocitele hipercrome sunt, de regulă, megalocitele constatate în boala Biermer. Creşterea volumului eritrocitului sau a grosimii acestuia face o impresie falsă pe frotiu, că ar fi supraîncărcat cu hemoglobină. Megalocitele, având formă eleptică, nu au zona clară centrală, fiind astfel colorate omogen, mai intens decât eritrocitele obişnuite. De menționat că încărcarea cu hemoglobină a megalocitului nu depăşeşte nici $^{1}/_{3}$ din volumul eritrocitar, hipercromia fiind doar aparentă.

Eritrocitele hipocrome sunt eritrocite mai palide pe frotiul sanguin în comparație cu cele normale. Hipocromia apare în anemiile feriprive, anemiile posthemoragice cronice, în talasemii, în anemii grave de alte cauze (leucemii acute, neoplasme etc.). Eritrocitele intens hipocrome sunt denumite *anulocite,* în care hemoglobina este concentrată la periferie, centrul celulei fiind decolorat şi asemănător cu un inel.

Anizocromia reprezintă starea caracterizată prin prezența concomitentă de eritrocite normocrome alături de cele hipocrome, dătorită încărcării lor inegale cu hemoglobină.

d) Incluziile eritrocitare

Corpusculii Howell-Jolly – reprezintă resturi de cromatină nucleară rămasă, în mod patologic, în citoplasma eritrocitelor. Corpusculii Jolly în număr sporit se constată după splenectomie, în atrofii sau aplazii splenice, talasemie, în toate anemiile grave, mai cu seamă, în cea megaloblastică, constituind un semn important diagnostic.

Inelele Cabot sunt formaţiuni filiforme, ce apar pe frotiul sanguin sub formă de cerc, cifra 8, reprezentând resturi de membrană nucleară, care au rămas în citoplasma eritrocitelor. Inelele Cabot par a fi provenite din proteinele fusului mitotic, care au rămas neabsorbite după terminarea telofazei. Se întâlnesc în toate regenerările intense eritrocitare, în intoxicaţiile cu plumb, anemiile megaloblastice, în leucemii, cancere etc., reprezentând efectul tulburării mitozei şi metabolismului celular (eritrocitar).

Corpii Heinz sunt agregate intraeritrocitare de hemoglobină denaturată oxidativ şi repartizată neuniform sub formă de granule. Corpii Heinz se întâlnesc în hemoglobinopatii cu Hb instabilă, după administrarea unor substanţe medicamentoase cu proprietăţi oxidative, în enzimopatii, mai cu seamă, în deficienţa de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, în care corpii Heinz, fiind ataşaţi pe membrana eritrocitară, favorizează opsonizarea celulei pentru fagocitoză şi lezarea acesteia.

Granulaţiile bazofile sunt punctaţiile bazofile sub formă de granule de culoare albastră, răspândite pe toată suprafaţa eritrocitului. Granulaţiile bazofile sunt alcătuite din agregate ribozomale, bogate în ARN. Se constată în intoxicaţiile cu plumb şi în toate stările patologice, în care este dereglată sinteza hemoglobinei.

Siderocite sunt eritrocitele ce conţin granule de fier nehemoglobinic.

De menţionat că şi numărul mărit de reticulocite în sângele periferic – *reticulocitoza* (mai mare de 20–25 reticulocite la o mie de eritrocite), la fel, reprezintă o schimbare calitativă în sistemul eritrocitar, deoarece apariţia reticulocitozei denotă instalarea procesului hiperregenerativ în măduva osoasă.

De regulă, schimbările calitative ale eritrocitelor, depistate în sângele periferic, denotă atât instalarea procesului regenerativ, cât şi a celui degenerativ în sistemul eritrocitar.

La omul sănătos elementele figurate în sângele periferic cantitativ sunt perfect echilibrate. Unele celule mor, altele – se formează. Multiplicarea celulelor hematopoietice necesită o cantitate adecvată de enzime, coenzime, acizi aminaţi, acid folic, vitamine B_{12}, B_6, cobalt, zinc, cupru etc.

31.2.3. Modificările cantitative în sistemul eritrocitar

Schimbările cantitative în sistemul eritrocitar pot fi divizate în *eritrocitoze, eritrocitopenii şi anemii.*

31.2.3.1. ***Eritrocitozele***

Eritrocitoza reprezintă creşterea numărului de eritrocite (*hematii*) într-o unitate volumetrică de sânge (1 mm^3). La femei, numărul normal de hematii atinge cifra de 4 700 000 mm^3, iar la bărbaţi variază în jurul valorii de 5 500 000 mm^3 . Deosebim: *a) eritrocitoze primare şi b) eritrocitoze secundare* (*fig. 31.1*).

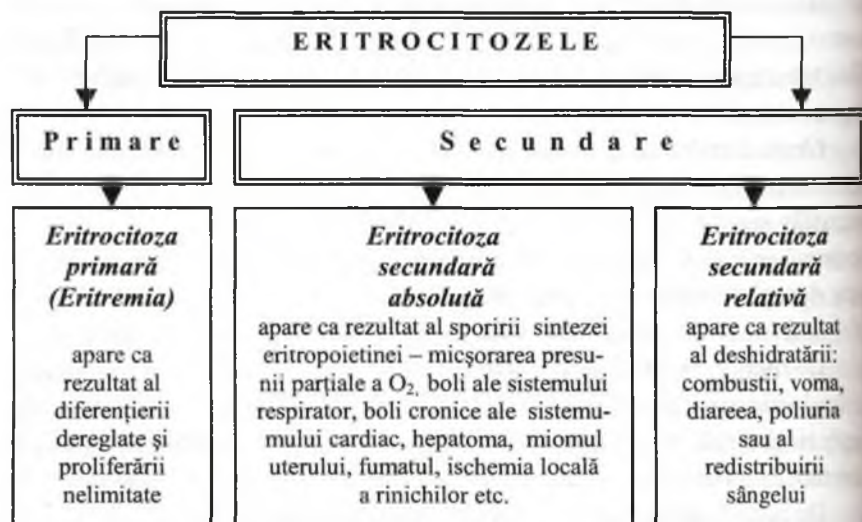


Fig. 31.1. Clasificarea eritrocitozelor.

a) Eritrocitoza primară se constată în boala Vaquez-Osler, sin. *policitemie adevărată, eritremie* – afecţiune primară a măduvei osoase (leucoză cronică), caracterizată prin hiperplazia totală a seriei eritrocitare cu afectarea celulei formătoare de colonii mixte (CFC-GEMM), progenitoare a mielopoiezei cu o proliferare patologică nelimitată a acestei celule, dar care şi-a păstrat capacitatea de a se diferenţia în toate cele 4 serii: granulocitară, monocitară, megacariocitară, cu preponderenţă în cea

eritrocitară. Este caracteristic polimorfismul celular în sângele periferic cu creşterea numărului de eritrocite, granulocite, trombocite, monocite şi cantităţii de hemoglobină.

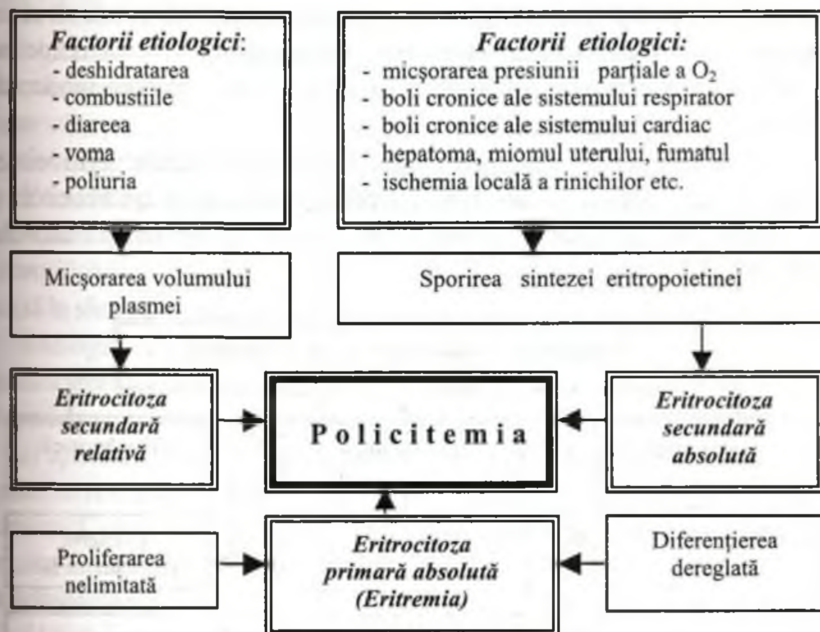


Fig. 31.2. Verigile patogenetice ale policitemiei.

Etiologia şi patogenia. Cauzele apariţiei eritremiei pot fi diverşi factori biologici, chimici, fizici, cancerigeni etc., care îşi pot realiza acţiunea blastomogenă prin intermediul suprimării activităţii mecanismelor protective antimutaţionale cu dereglarea diferenţierii celulei medulare progenitoare mielopoiezei (*fig. 31.2*).

Intensificarea procesului mieloproliferativ poate fi constatat nu numai în măduva osoasă, dar şi în splină, şi în ficat, aceste organe hematopoietice fiind invadate cu celule predecesoare ale mielopoiezei.

Manifestările. Deşi în măduva osoasă are loc intensificarea vitezei de utilizare a fierului, sinteza hemoglobinei întârzie în comparaţie cu viteza proliferării celulare, fapt ce explică *hipocromia eritrocitelor.*

Proliferarea intensă este asociată şi de o diferenţiere defectuoasă a celulelor seriei eritrocitare cu producerea de celule cu rezistenţă mică, explicând *liza pronunţată* a acestora chiar în faza diferenţierii eritrobaştilor. În punctatul sternal se constată un număr mărit moderat de celule ale seriei eritroide cu diferit grad de maturaţie. Faza manifestă a eritremiei se caracterizează prin metaplazia mieloidă a splinei, pletora moderată, splenomegalie şi hepatomegalie.

În sângele periferic se constată un polimorfism celular: eritrocitoza primară, granulocitoza (neutrofilie, bazofilie, eozinofilie), trombocitoza şi monocitoză, fapt ce denotă antrenarea în procesul de hiperplazie şi a celorlalte serii ale măduvei osoase (*fig. 31.3*).

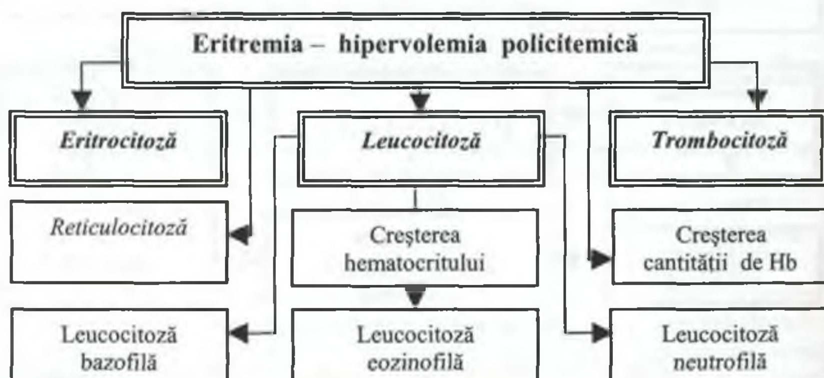


Fig. 31.3. Manifestările hematologice ale sângelui periferic în eritremie.

Durata de viaţă a eritrocitelor poate fi normală, dar poate fi scurtă, în cazul în care are loc sechestrarea acestora în splină.

Uneori în stadiile tardive ale eritremiei se poate constata procesul de mielofibroză posteritremică ce conduce la apariţia anemiei asociate de trombocitopenie.

În eritremie se constată creşterea vâscozităţii sângelui şi încetinirea circulaţiei sanguine, tulburări funcţionale ale diferitelor organe şi sisteme, mai cu seamă ale celui cardiovascular. Hipertensiunea arterială apărută în eritremie, pe de o parte, este rezultatul hipervolemiei policitemice cu mărirea volumului sistolic, iar pe de altă parte, se dătoreşte creşterii rezistenţei

periferice a vaselor, ca rezultat al activării sistemului renină-angiotenzină-aldosteron. Activarea acestui sistem se poate produce de tulburări ale circulației sanguine în rinichi.

b) Eritrocitozele secundare reprezintă simptome ale diferitelor stări patologice sau ale unor boli, caracterizate prin mărirea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge. La înlăturarea cauzelor, care au provocat aceste stări patologice, numărul de eritrocite revine la valorile normale. Eritrocitozele secundare se clasifică în *absolute* şi *relative.*

Eritrocitoza secundară absolută – stare caracterizată prin creşterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge, apărută ca rezultat al intensificării eritrocitopoiezei cu o ieşire exagerată a hematiilor din măduva osoasă în sângele periferic.

Etiologia şi patogenia. Cauza eritrocitozei secundare absolute e intensificarea eritrocitopoiezei determinată de sinteza sporită a eritropoietinei. La sporirea sintezei eritropoietinei conduce:

a) aportul scăzut de oxigen (de exemplu, în insuficiența cronică a aparatului respirator, fibroze pulmonare, emfizem pulmonar, tuberculoza pulmonară, pleurezia bilaterală, boala de altitudine, în care se constată şi procesul hiperproliferativ secundar în măduva osoasă cu intensificarea eritrocitopoiezei);

b) insuficiența de transport al oxigenului de la plămâni la țesuturi (de exemplu, în stenoza arterei pulmonare, insuficiența cardiacă, în special, a ventriculului drept, afecțiuni însoțite de scăderea cantității de hemoglobină circulantă etc.);

c) ischemia rinichilor, splinei sau ficatului;

d) creşterea blastomatoasă în rinichi, ficat şi alte organe – hipernefroma, hepatoma, tumoarea stratului medular sau cortical al suprarenalelor, cancer al uterului etc.

Prin urmare, eritrocitoza secundară absolută apare secundar, are caracter adaptativ sau compensator, fiind denumită şi *eritrocitoză compensatorie simptomatică.*

În sângele periferic se constată creşterea numărului de eritrocite, reticulocite (mai mult de 12 reticulocite la 1000 eritrocite). Spre deosebire de eritrocitoza primară, se poate atesta doar o tendință spre leucocitoză,

fără trombocitoză, o hipervolemie policitemică moderată cu creşterea vâscozităţii sângelui.

Eritrocitoza secundară relativă prin hemoconcentraţie – stare caracterizată prin creşterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (fără intensificarea eritrocitopoiezei), apărută ca rezultat al micşorării volumului de plasmă. De regulă, reprezintă un simptom în toate afecţiunile însoţite de deshidratarea organismului cu hemoconcentraţie (de exemplu, în dizenterie, holeră, plasmoree, diaree, supraîncălzire, voma incoercibilă la gravide etc.).

Eritrocitoza secundară relativă prin redistribuire – stare caracterizată prin creşterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge, ca rezultat al redistribuirii eritrocitelor în diverse regiuni ale patului vascular, fără a fi stimulată proliferarea celulelor eritronului. O atare eritrocitoză se atestă în hipercatecolaminemie, stres, în primele ore de dezvoltare a hemoragiei acute, având un caracter compensator şi instalată în urma eliberării sporite (diabazei) a eritrocitelor în sângele circulant din depozite (ficat, splină, măduva osoasă), determinată de acţiunea adrenalinei şi noradrenalinei.

Eritrocitopenia – stare caracterizată prin micşorarea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (mai jos de 3 500 000 mm^3 sânge).

De regulă, eritrocitopenia este însoţită concomitent şi de micşorarea cantităţii de hemoglobină în sângele periferic, starea patologică fiind denumită a n e m i e.

31.2.3.2. Anemiile

Anemia reprezintă un simptom, o stare patologică sau o boală, care se caracterizează prin micşorarea numărului de eritrocite şi /sau cantităţii de hemoglobină într-o unitate volumetrică ($1mm^3$) de sânge.

31.2.3.2.1. Clasificarea anemiilor

După patogenie, anemiile se clasifică în:

I. Anemii prin dereglarea diferenţierii şi proliferării celulare în măduva osoasă, consecutive hipoplaziei.

II. Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor.

III. Anemii prin dereglări ale hemolizei.

IV. Anemii prin dereglări consecutive ale pierderilor de eritrocite.

I. Anemii prin dereglarea diferențierii și proliferării celulare în măduva osoasă consecutive hipoplaziei

Anemia hipo- și aplastică constituie un sindrom caracterizat prin lezarea primară a celulelor meduare pluripotente ale mielopoiezei (CFS-GEMM), ceea ce conduce la suprimarea pronunțată a hematopoiezei, manifestată prin tulburarea diferențierii și proliferării tuturor celulelor măduvei osoase, mai cu seamă ale seriei eritroblastice.

Anemia aplasică poate fi primară și secundară.

Anemia aplasică primară (ereditară), descrisă de Fanconi, reprezintă o anemie transmisă autosomal recesiv și caracterizată prin aplazia selectivă a seriei eritroblastice cu antrenarea în proces a seriilor granulo- și trombocitară. La baza anemiei aplastice ereditare stă disfuncția proceselor reparative intranucleare ale AND-lui. Defectul ereditar, caracterizat prin mutații somatice ușor fixate pe clonele celulare medulare, pot provoca în ele aberații cromozomiale, determinând reprimarea severă a hematopoiezei.

Anemia hipoaplastică secundară poate să apară în rezultatul acțiunii diverșilor factori:

a) fizici – radiațiile ionizante;

b) chimici – fosforul și aurul radioactiv, coloranți pe bază de anilină, diverse substanțe medicamentoase – levomicetina, butadionul, aminazina, citostaticele etc.;

c) biologici – virușii hepatitei, mononucleoza infecțioasă etc.

Patogenia. În rezultatul acțiunii factorilor etiologici endogeni și exogeni, se produce inhibiția activității proliferative și reprimarea diferențierii clonelor celulare predecesoare mielopoiezei, mai cu seamă, ale eritrocitopoiezei.

Aplazia medulară poate fi determinată și de perturbări enzimatice în metabolismul acidului folic, care participă în sinteza bazelor purinice și pirimidinice responsabile de structura normală a acizilor nucleici. În aceste circumstanțe, sinteza acizilor nucleici, la fel, este suprimată. Astfel, procesul aplazic se poate extinde până la nivelul celulelor „stem", reducând activitatea proliferativă a acestora. Sunt evidențiate următorele mecanisme, prin intermediul cărora se poate instala anemia hipo- și aplastică:

- micșorarea numărului de celule "stem" sau apariția de celule "stem" cu defecte structurale;

- modificarea micromediului hematopoietic, în care se află celulele "stem" cu schimbarea ulterioară a funcției celulelor medulare;

- perturbări ale funcției celulei "stem", determinate de mecanisme imune etc.

De menționat că noțiunea de "anemie aplastică" poate fi folosită numai în cazul în care se constată micșorarea concomitentă în sângele periferic a numărului de eritrocite (*eritrocitopenie*), leucocite granulate (*agranulocitoză*) și trombocite (*trombocitopenie*) (*fig. 31.4*).

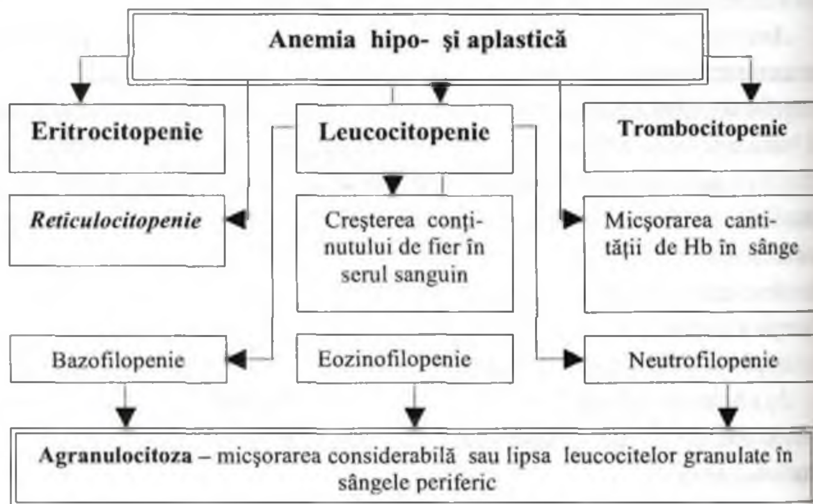


Fig. 31.4. Manifestările hematologice ale sângelui periferic în anemia hipo- și aplastică.

În măduva osoasă se constată reducerea numărului de celule ale seriei eritroblastice. Mai mult decât atât, are loc inhibiția procesului de diferențiere și dispariția megacariociților.

În sângele periferic se constată o anemie severă, reticulocitopenie, agranulocitoză, trombocitopenie cu instalarea sindromului hemoragic.

II. Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor

Procesul de maturizare (*maturația*) a hematiilor reprezintă o totalitate de procese și modificări biochimice, care au loc în proeritroblast pentru a deveni eritrocit matur – celulă specializată funcțional. În procesul de maturizare hematia adultă este lipsită de organitele celulare: nucleu, reticul

endoplasmatic, mitocondrii, precum şi de diverse proteine funcţionale legate de aceste structuri.

Maturizarea – proces fiziologic, care asigură eritrocitului o compoziţie biochimică strict orientată în vederea asigurării principalului proces – transportului de oxigen. Celelalte componente biochimice eritrocitare sunt subordonate sarcinii funcţionale principale – de a apăra hemoglobina de efectele perturbante şi de a-i menţine intactă capacitatea funcţională.

De menţionat că maturaţia normală prevede realizarea integrală a proceselor biochimice efectuate de hematiile adulte, deci o perfectă coordonare a unor procese, care vizează practic toate structurile celulare şi, în primul rând ale acelora, care asigură sinteza proteinelor. Mai mult, maturaţia prevede şi un aport suficient cantitativ al elementelor ce participă la biosinteza proteică, în general, şi la cea a hemoglobinei, în special: aminoacizi, porfirine, fier etc.

Prin urmare, tulburările mecanismelor ce reglează şi dirijează proteinosinteza, precum şi lipsa sau aportul insuficient de biocatalizatori şi materiale necesare pot declanşa diverse tulburări de maturaţie ale hematiilor.

Procesul de maturaţie eritrocitară poate fi dereglat prin diferite mecanisme.

A. Prin defecte ereditare ale structurii membranei eritrocitare (*membranopatii*);

B. Prin defecte ereditare ale structurii şi activităţii enzimelor eritrocitare (*enzimopatii*);

C. Prin defecte ereditare ale structurii lanţurilor polipeptidice ale hemoglobinei (*hemoglobinopatii*);

D. Prin tulburări ale sintezei acizilor nucleici (carenţa de cobalamine şi acid folic);

E. Prin tulburări datorate carenţei de elemente necesare procesului de biosinteză a hemoglobinei (de ex., carenţa de fier etc.).

De menţionat că în sindroamele hemolitice, cum sunt *membranopatiile, enzimopatiile şi hemoglobinopatiile*, procesul de hemoliză nu este afectat, însă este intensificat. Liza hematiilor în aceste sindroame se produce ca rezultat al unor modificări structurale ale componentelor eritrocitare, determinate de dereglări ale procesului de maturaţie.

Din punct de vedere logic şi didactic, descrierea acestor sindroame este inclusă în dereglările eritrocitopoiezei, dar nu în cele ale hemolizei.

A. Dereglări ale maturației hematiilor prin defecte ereditare ale structurii membranei eritrocitare

Membranopatiile – grup de anemii hemolitice, la baza cărora stă defectul genetic în structura membranei eritrocitare cu schimbarea formei şi pierderea elasticităţii hematiilor.

Microsferocitoza – (boala Minkowsky-Chauffard) se caracterizează prin anomalii ale formei şi volumului eritrocitelor, având la bază defect ereditar în structura proteică a membranei acestora.

Patogenia. Forma biconcavă a eritrocitelor este determinată de o anumită cantitate de ATP în acestea. În cazul în care nivelul de ATP în hematii e de 50% şi mai mult în comparaţie cu cel normal, hematiile îşi păstrează forma discoidă. Dacă în eritrocite cantitatea de ATP scade mai jos de 10% faţă de cea normală, hematiile îşi pierd ionii de K^+, iar ionii de Na^- din spaţiul extracelular pătrund împreună cu apa în eritrocite.

Principala perturbare biochimică în microsferocitoză e schimbarea structurii primare a *spectrinei* – proteină fibrilară cu calităţi contractile. Această proteină în sferocitoză este structural afectată. Acest defect structural al proteinelor membranare conduce la o permeabilitate sporită a membranei eritrocitare, cu pasajul ionilor de Na^+ împreună cu apa în eritrocite. Ca urmare, eritrocitele capătă forma sferică – *microsferocite,* are loc reducerea diametrului şi suprafeţei acestora, mai mult, aceste hematii modificate îşi pierd plasticitatea, sunt mici, aspre şi foarte fragile.

Aşadar, modificările de membrană, indiferent de forma, pe care a luat-o hematia, determină stagnarea circulaţiei prin capilarele splenice, apariţia unei susceptibilităţi sporite la hemoliză în condiţiile de stagnare, activarea sistemului macrofagal şi distrugerea hematiilor la acest nivel.

La bolnavii cu sferocitoză se constată icter hemolitic, hepatosplenomegalie, exces de bilirubină liberă în sângele periferic. Excesul de bilirubină liberă este rezultatul degradării intense a hemoglobinei în sistemul reticulohistocitar.

Investigaţiile de laborator evidenţiază o anemie moderată, numărul de hematii într-o unitate volumetrică fiind de 2 000 000–3 000 000/mm^3, o reticulocitoză şi policromatofilie.

Ovalocitoza şi stomatocitoza sunt variante de membranopatii proteindependente, ce apar în urma unui defect genetic autosomal dominant şi caracterizate prin schimbarea structurii conformaţionale a proteinelor membranare cu apariţia în sângele periferic a hematiilor de diverse forme (eritrocite ovale – *ovalocite,* eritrocite în centrul cărora există o porţiune necolorată asemănătoare cu forma gurii – *stomatocite* etc.).

Acantocitoza este o membranopatie lipidodependentă, transmisă autosomal recesiv şi determinată de un defect genetic în structura fosfolipidelor şi acizilor graşi din membrana eritrocitară. În special, are loc inversarea raportului normal ($^3/_2$) dintre lecitine şi sfingomieline, determinând diverse schimbări morfologice ale hematiilor, atribuindu-le o formă zimţată ca frunzele de acantă. Se manifestă prin anemie hemolitică, retinită pigmentară etc.

B. Dereglări ale maturaţiei hematiilor prin defecte ereditare ale structurii şi activităţii enzimelor eritrocitare

Enzimopatiile eritrocitare sunt determinate genetic de defecte ale structurii şi insuficienţei activităţii enzimelor necesare pentru realizarea proceselor energetice în eritrocite.

Hematiile sunt cele mai simple celule din organism cu metabolism propriu şi orientat în 2 direcţii principale:

a) formarea compuşilor macroergici (ATP) – sursa principală de energie produsă în eritrocit prin procesul de glicoliză anaerobă şi necesară pentru activitatea acestuia. Desfăşurarea normală a glicolizei este condiţionată de activitatea enzimatică a diverselor enzime: piruvatkinazei, hexokinazei, triozofosfatizomerazei etc.

b) *menţinerea activităţii antioxidative* (de protecţie) faţă de acţiunea oxigenului, ce se conţine în oxihemoglobină. Pentru asigurarea potenţialului reductor este necesară formarea în cantitate suficientă a glutationului redus, ce depinde de desfăşurarea normală a şuntului hexozomonofosfat.

Acest sistem metabolic include enzimele: glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza, glutationreductaza, glutationsintetaza etc. Insuficienţa enzimatică a acestor enzime conduce la alterarea hematiilor şi la scurtarea duratei lor de viaţă.

Cele mai frecvente sunt enzimopatiile cu defecte ereditare ale activităţii enzimelor, ce participă în: a) procesul de glicoliză, b) ciclul pentozofosfat şi c) sistemul reductor.

Enzimopatii cu deficit de formare a ATP. La baza acestei enzimopatii stă deficitul ereditar de piruvatkinază, ce se transmite recesiv autosomal.

În eritrocite unica cale de resinteză a ATP-ului e glicoliza, mai mult, majoritatea energiei este folosită în hematii pentru transportul de ioni. Astfel, insuficiența de energie condiționează tulburarea transportului transmembranar de ioni, manifestată printr-un disbilanț dintre raportul de ioni extra- și intraeritrocitar și un flux mărit de ioni în hematii, ceea ce conduce la o hiperhidratare celulară cu formarea de sferocite, iar ca consecință – la liza acestora. Apare sindromul hemolitic însoțit de icter și splenomegalie. În sânge se constată uneori macrocitoză, alteori sferocitoză moderată.

Anomaliile ereditare, asociate cu scăderea potențialului reductor și însoțite de liza hematiilor, sunt: deficitul ereditar în glucozo-6-fosfatdehidrogenază și în glutation redus.

Enzimopatii cu deficitul ereditar în glucozo-6-fosfat dehidrogenază și în glutation redus

Rolul glucozo-6-fosfatdehidrogenazei e menținerea glutationului în formă redusă. Formarea glutationului redus implică integritatea căii metabolice a pentozofozofosfaților. Prima treaptă a acestei căi necesită glucozo-6-fosfatdehidrogenază, care transformă glucozo-6-fosfatul în 6-fosfogluconat cu reducerea NADP în $NADPH_2$ Acesta din urmă este disponibil pentru transformarea (reducerea) glutationului oxidat în cel redus.

Hidrogenul din grupările sulfhidrilice ale glutationului redus, împreună cu peroxidazele, asigură neutralizarea peroxizilor organici și neorganici, ceea ce face imposibilă includerea lipidelor din membrana eritrocitelor în procesul de peroxidare lipidică și astfel preîntâmpină atât lezarea complexelor lipoproteice ale membranei eritrocitare, cât și sporirea permeabilității acesteia.

Deficitul ereditar al glucozo-6-fosfatdehidrogenazei conduce la tulburarea transformării glucozo-6-fosfatului în 6-fosfogluconat, fapt ce, la rândul său determină tulburarea procesului de reducere a NADP în $NADPH_2$ cu diminuarea formării glutationului redus – principalului component al sistemului antioxidant al eritrocitelor. Reducerea formării glutationului redus favorizează oxidarea peroxidică a hemoglobinei și lipidelor membranare eritrocitare, sporirea permeabilității membranei, fluxul majorat de ioni în hematii, micșorarea rezistenței osmotice a eritrocitelor și hemoliza intravasculară a acestora (*fig. 31.5.*).

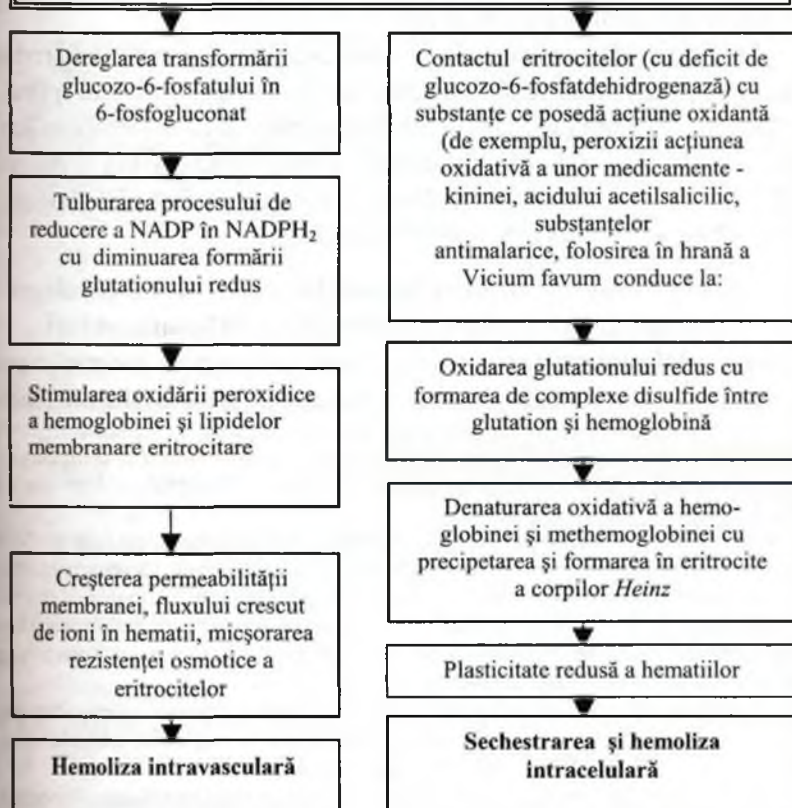


Fig. 31.5. Patogenia hemolizei în deficitul ereditar al glucozo-6-fosfatdehidrogenazei

Se presupune că, deci, contactul eritrocitelor (cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază) cu substanţe ce posedă acţiune oxidantă (de exemplu, acţiunea oxidativă a unor medicamente – kininei, acidului acetilsalicilic, fenacetinei, substanţelor medicamentoase antimalarice, vitaminei K etc. sau folosirea în hrană a Vicium favum – *favism*) exercită, fie direct, fie prin intermediul peroxizilor, oxidarea glutationului redus cu formarea de complexe

disulfide între glutation şi hemoglobină, ceea ce conduce la denaturarea oxidativă a hemoglobinei şi methemoglobinei cu precipitarea şi formarea în eritrocite a aşa-numiţilor corpi *Heinz*.

Membrana acestor eritrocite devine aspră, cu o plasticitate redusă, făcând ca aceste eritrocite să fie sechestrate şi distruse la nivelul splinei.

Deficitul în glutation redus poate fi determinat şi de defectul ereditar al glutationsintetazei, transmis autosomal recesiv. Trebuie avută în vedere şi posibilitatea apariţiei secundare a deficitului de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, constatată mai cu seamă în hepatite, leucoze etc.

C. Dereglări ale maturaţiei hematiilor prin defecte ereditare ale structurii lanţurilor polipeptidice ale hemoglobinei

Hemoglobinopatiile (*hemoglobinoze*) – denumire generică a unor boli ereditare, determinate de tulburarea sintezei sau structurii hemoglobinei.

Molecula de hemoglobină este formată din *hem şi globină*. Hemul conţine fier, reprezentând partea activă a hemoglobinei, datorită proprietăţii sale de a se combina cu O_2. Globina reprezintă partea proteica formată din patru lanţuri polipeptidice, doua câte două fiind identice.

Sinteza diverselor lanţuri polipeptidice, ce intră în componenţa globinei, se desfăşoară după schema generală de sinteză a proteinelor. Mesajul genetic cuprins în secvenţa nucleotidică a ADN-lui cromosomial este transmis prin intermediul ARN-lui la nivel ribozomal şi redat în secvenţa aminoacidică a lanţului polipeptidic. Fiecare lanţ polipeptidic, ce intră în componenţa hemoglobinelor fiziologice, este reprezentat la nivelul ADN-lui cromozomial printr-o genă specifică, notată cu numele lanţului respectiv.

În structura moleculei de hemoglobină se disting 5 tipuri de lanţuri polipeptidice (α, β, γ, δ, ε). Aceste cinci tipuri de lanţuri formează tot atâtea hemoglobine normale, care se înlocuiesc una pe alta de la faza embrionară până la cea extrauterină.

a) hemoglobina embrionară se atestă în prima lună a vieţii embrionare, denumită şi *Gower I, este formată din patru lanţuri ε, (ε_4);*

b) hemoglobina embrionară Gower II se atestă după prima lună şi persistă până la a 3-ea lună de viaţă intrauterină (α_2, ε_2);

c) hemoglobina fetală (HB F) apare din a 2-a lună de viaţă intrauterină. De la 3 la 6 luni de viaţă intrauterină prezintă singurul pigment respirator eritroicitar, persistând până la primele luni de viaţă extrauterină;

d) hemoglobina A (de adult) apare din luna a 6-a a vieţii intrauterine. După naştere reprezintă 98% din totalul de hemoglobină, înlocuind progresiv hemoglobina F (fetală);

e) hemoglobina A_2 de adult constituie 2% din hemoglobina totală a adultului.

Orice lanţ polipeptidic al hemoglobinei este determinat genetic de o genă separată. Există genele ε, γ, δ, β, şi α. În procesul dezvoltării sunt active numai genele care determină tipul de hemoglobină caracteristic unei etape date, celelalte fiind inactive. Se ştie că un defect

mutaţional al unei gene nu se soldează obligator cu schimbări în celelalte gene: de exemplu, o mutaţie în gena β are ca efect sinteza unui lanţ β cu defect, care se găseşte alături de lanţurile normale α sau δ.

Hemoglobinopatiile calitative reprezintă boli ereditare caracterizate prin schimbarea structurii oricărui lanţ polipeptidic al hemoglobinei normale.

Drepanocitoza, hemoglobinoza S sau siclimia reprezintă o hemoglobinopatie calitativă, în care tulburarea de bază este reprezentată de prezenţa în eritrocite a HbS. Boala se caracterizează prin anemie hemolitică, ereditară şi cronică, la baza căreia stă anomalia genei structurale şi, ca urmare, rezultă înlocuirea acidului glutamic cu valină în lanţurile β ale hemoglobinei.

Etiologia şi patogenia. Drepanocitoza este cauzată de o mutaţie genetică intervenită la nivelul genelor, care controlează sinteza Hb şi se transmite autosomal nelegat de sex. Formele oxigenate ale HbA şi HbS au aceeaşi solubilitate. În timpul trecerii de la forma oxigenată la forma redusă, solubilitatea HbA scade la jumătate, în timp cea a HbS se reduce de aproximativ 50 de ori, luând aspectul unui gel semisolid cu formarea unor cristale alungite, filamentoase, numite „tactoizi”, care schimbă forma eritrocitului (eritrocitul devine alungit în formă de seceră, fenomenul fiind denumit *siclizarea hematiilor*, formarea de *drepanocite)*.

Formarea de tactoide depinde de concentraţia HbS în hematii şi de presiunea parţială a O_2 în sânge. De exemplu, dacă concentraţia de HbS în hematii e mai mare de 45%, atunci aceste hematii au o afinitate scăzută faţă de O_2, ceea ce favorizează siclizarea la o presiune parţială a O_2 egală cu 60 mmHg. Dacă concentraţia de HbS în hematii e mai mică de 45% din totalul Hb, atunci modificări eritrocitare nu se petrec decât în condiţii când presiunea parţială a O_2 în sânge scade până la 20–10 mmHg.

Modificările în structura Hb şi proprietăţile fizicochimice ale HbS stau la baza fenomenului de siclizare şi totodată explică fiziopatologia celor două sindroame importante din drepanocitoză: apariţia *hemolizei* şi *trombozelor vasculare*.

Eritrocitele siclizate (*drepanocitele*) au o rigiditate sporită, care nu le permite trecerea prin capilarele splenice şi hepatice, fiind sechestrate şi supuse hemolizei.

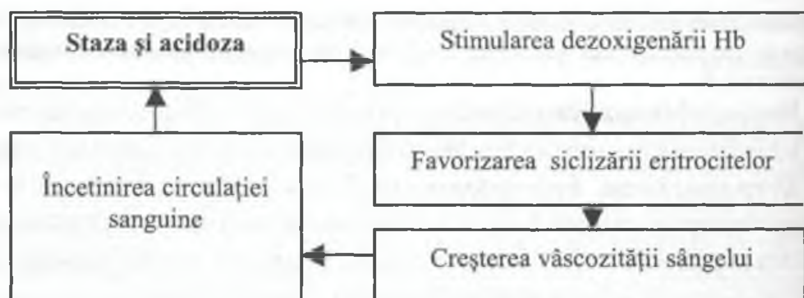


Fig. 31.6. Cercul vicios în drepanocitoză.

Fenomenul de siclizare este urmat şi de creşterea vâscozităţii sângelui, care conduce la încetinirea vitezei de circulaţie cu apariţia stazei şi acidozei. Apare astfel un adevărat cerc vicios: staza şi acidoza——> stimularea dezoxigenării Hb—> favorizarea siclizării eritrocitelor———> creşterea vâscozităţii sângelui—>încetinirea vitezei de circulaţie———> staza şi acidoza (*fig. 31.6*).

Un fenomen mai grav, apărut în drepanocitoză (mai cu seamă la copii), e apariţia crizei aplazice, caracterizată prin deprimarea funcţională, temporară a eritrocitopoiezei. În unele cazuri, crizele aplazice pot fi însoţite şi de o eritrocitopoieză de tip megaloblastic.

Consecinţele principale ale drepanocitozei sunt: obturarea sinusurilor hepatice cu drepanocite, iar aceasta, la rândul său, conduce la hipoxie în perenchimul ficatului cu declanşarea procesului de substituire a celulelor hepatice cu ţesut conjunctiv şi apariţia cirozei ficatului. În condiţii de hipoxie sau după stresuri fizice mari, pot apărea crize de tromboze vasculare cu infarcte în diverse organe. În caz de apariţie a microtrombilor, în vasele oaselor tubulare poate să apară inflamaţia aseptică a ţesutului osos cu deformarea oaselor.

Prin urmare, volumul, localizarea, durata şi gradul perturbărilor vasculare pe deplin explică diversitatea manifestărilor clinice apărute în drepanocitoză.

Hemoglobinopatiile cantitative reprezintă perturbări în care hemoglobina, având o structură normală a lanţurilor polipeptidice, se caracterizează prin blocarea parţială sau totală a ratei de sinteză a unuia din

lanțurile globinice α sau β, rezultând diminuarea cantității hemoglobinei normale. Hemoglobinopatiile cantitative sunt denumite și ***sindroame talazemice***.

În funcție de lanțurile globinice blocate (α sau β), se disting două grupe de talasemii: α- *talasemia* și β- *talasemia*.

a-Talasemia se caracterizează prin lipsa totală sau parțială a genei responsabile de sinteza lanțului globinic α, care este comun pentru toate hemoglobinele normale. Insuficiența de sinteză a lanțurilor α produce perturbări în sinteza hemoglobinelor Gower-2, F, A, și A_2.

În perioada embrionară, insuficiența sintezei lanțurilor α este compensată prin sinteza lanțurilor γ, care formează tetrameri (γ_4) și, ca rezultat, se formează așa-numita Hb Bart,s.

După naștere, insuficiența lanțurilor α este compensată prin sinteza lanțurilor β, care la fel formează tetrameri (β_4).

Hemoglobina, ce conține 4 lanțuri *b*, este denumită HbH. Astfel, Hb Bart,s și HbH sunt marcherii α - *talasemiei.*

După gradul de diminuare a sintezei lanțurilor α și după gravitatea manifestărilor clinice se dicting 4 forme de α - *talasemii.*

1. Talasemia major se caracterizează prin lipsa totală a lanțurilor α în molecula hemoglobinei. În aceste situații nou-născutul moare în perioada perinatală.

2. *Talasemia intermedia,* numită și hemoglobinoza H, reprezintă o afecțiune de gravitate medie. În perioada postembrionară, împreună cu HbH, se determină și Hb Bart,s – 40%.

3. *Talasemia minor* se caracterizează printr-un deficit moderat al lanțurilor α. În eritrocitele copiilor născuți cu o atare talasemie se constată doar 5–6% Hb Bart,s.

4. *Talasemia minimă sau talasemia "surdă"* se caracterizează printr-un deficit de lanțuri α. Această formă de talasemie nu este însoțită de anemie.

Patogenia. Veriga principală în mecanismul patogenetic al α-talasemiei este hipoxia, care apare în rezultatul afinității crescute a Hb Bart,s și HbH către O_2. Hemoglobina H ușor se oxidează și pe măsura îmbătrânirii eritrocitelor ușor se supune procesului de precipitare, ceea ce influențează negativ asupra

plasticităţii membranei eritrocitare cu sechestrarea acestor eritrocite în teritoriul splenic.

Prin urmare, eritrocitele cu HbH au un ciclu scurt de viaţă. Anemia este determinată de o distrugere pronunţată a hematiilor cu instalarea splenomegaliei.

β-Talasemia se caracterizează prin tulburarea sintezei lanţurilor β din hemoglobina A.

Patogenia. La baza manifestărilor clinice apărute în toate formele de talasemii stă hipoxia, care apare ca rezultat al anemiei.

Starea anemică în β-talasemie este cauzată de două procese patologice: *eritropoieza inefectivă* şi *hiperhemoliza.*

Sinteza diminuată a lanţurilor β sau lipsa acestora, de regulă, este însoţită de o acumulare în exces a lanţurilor α cu formarea de precipitate intracelulare şi cu deformarea membranei hematiilor. Alterările de membrană a hematiilor sunt detectate la nivelul circulaţiei splenice, unde incluziile unor eritrocite sunt reţinute, iar eritrocitele sunt reîntoarse în circulaţie cu deteriorări ale membranei, ceea ce explică scurtarea duratei de viaţă a acestor hematii şi hemoliza cronică – fenomen persistent în β-talasemie.

Micşorarea numărului de eritrocite în sângele periferic conduce la apariţia hipoxiei. Se declanşează un şir de lanţuri cauză-efect, de exemplu:

Liza eritrocitelor şi tulburarea sintezei hemoglobinei——> apariţia hipoxiei———> stimularea eritrocitopoiezei.

Deficitul de lanţuri β,——> compensarea cu producerea în exces de lanţuri γ şi δ,———> mărirea cantităţii de HbF şi Hb A_2

De menţionat că raportul normal al lanţurilor α: (β+γ+δ) este egal cu 1. În β-talasemie acest raport este întotdeauna supraunitar: 2:1 sau 3:1. Creşterea sintezei compensatorii a lanţurilor γ nu este uniformă în toate eritrocitele, ceea ce conduce la distribuţia neuniformă a HbF în eritrocite: unele eritrocite conţin mai multă HbF, altele numai urme; există şi eritrocite, care deloc nu conţin HbF.

Datorită faptului că HbF posedă o mare afinitate către O_2, acesta din urmă cu greu este cedat ţesuturilor. Hemoglobina fetală (HbF), fiind chiar în cantităţi mari, nu poate înlătura hipoxia. Aceasta din urmă sporeşte şi mai mult sinteza de eritropoietină.

De reţinut că în β-talasemie au fost izolate *eritrocite de talie mică,* cu foarte puţină HbF, cu multe incluzii celulare şi mari deteriorări morfologice. Anume această categorie de eritrocite cu posibilităţi reduse de a compensa formarea de HbF şi cu mari alterări provocate de excesul de lanţuri α sunt distruse intramedular, ceea ce explică instalarea eritropoiezei ineficiente şi cantitatea mare de produşi rezultaţi din degradarea hemului.

Excesul de lanţuri α conduce la precipitarea Fe^{++} din lanţurile α şi la tulburarea utilizării fierului cu depunerea lui în eritrocite în formă de hemosiderină. Mai mult decât atât, are loc creşterea considerabilă a cantităţii de fier în plasmă, iar ca consecinţă, apare hemosideroza organelor interne cu tulburarea funcţiilor acestora.

Hiperhemoliza în splină conduce la mărirea ei în volum (*splenomegalie*). În sângele periferic apar eritrocite în "semn de tras la ţintă" şi rămăşiţe de eritrocite distruse (*schizocite*).

D. Dereglări ale maturaţiei hematiilor prin tulburări ale sintezei acizilor nucleici

Atât proliferarea, cât şi maturizarea hematiilor este posibilă numai în condiţiile unui metabolism perfect, asigurat de o diversitate de factori necesari eritrocitopoiezei. Deficitul unor factori metabolici determină dereglarea maturizării şi apariţia de anemii adeseori foarte severe. Cele mai cunoscute sunt anemiile provocate de tulburarea metabolismului ciancobalaminei, fierului şi acidului folic.

Metabolismul ciancobalaminei (vitaminei B_{12})

Vitamina B_{12} nu poate fi sintetizată în organism. Acoperirea necesităţilor vitale depinde de aportul alimentar şi mai ales de absorbţia intestinală. Castle a dedus că factorul extrinsec antipernicios din alimente se absoarbe prin intermediul altui factor intrinsec din sucul gastric. Factorul alimentar extrinsec a fost apoi izolat din ficat, i s-a stabilit formula chimică de către Hodgkin şi a fost denumit vitamină B_{12} sau ciancobalamină.

Sursa de vitamina B_{12} este exclusiv alimentară. În cantităţi suficiente se află în carne, mai ales în ficat. În sursele alimentare vegetale cantităţile de vitamina B_{12} sunt foarte reduse. Ea este sintetizată şi de către flora bacteriană din colon, dar această formă nu poate fi absorbită în intestin.

Rezervele hepatice de vitamina B_{12} la un adult sănătos sunt de 2000 micrograme, iar necesităţile zilnice nu depăşesc 1–5 micrograme.

Absorbţia vitaminei B_{12} începe prin extragerea din alimente, sub acţiunea pepsinei gastrice. Odata eliberată din substanţele alimentare, se uneşte labil cu *„factorul intrinsec"* din

sucul gastric. Acest factor este o glicoproteină cu masa moleculara peste 200.000, secretată exclusiv de celulele parietale gastrice.

Dupa administrarea de histamină, se constată creşterea simultană a cantității de factor intrinsec, de acid clorhidric şi de pepsină. Factorul intrinsec se cuplează cu vitamina B_{12} din alimente şi o transportă până la nivelul ileonului, unde o predă unui *receptor proteinic enteral specific*, produs de celulele mucoasei ileale. Receptorul mucoasei transmite mai departe vitamina B_{12} la proteinele plasmatice transportoare, denumite *transcobalamine*. Vitamina B_{12} este apoi repartizată în toate celulele, iar surplusul ei este stocat sub forma de rezerve în ficat, splina şi alte organe.

Anemia prin carența vitaminei B_{12}

La baza acestei anemii stă maturizarea defectuoasă a nucleelor eritroblaştilor, apărută ca rezultat al tulburării sintezei acizilor nucleici determinată de carența în vitamina B_{12} şi acid folic (*fig. 31.7*).

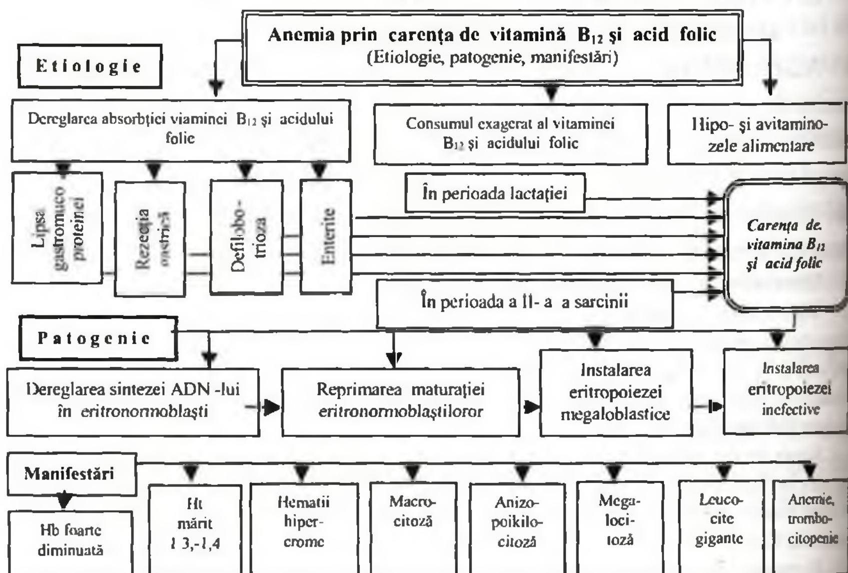


Fig. 31.7. Etiologia, patogenia şi manifestările hematologice în anemia megaloblastică.

Etiologia. Cauzele comune pentru anemia prin carența vitaminei B_{12} și acidului folic sunt :

a) *carența vitaminei* B_{12} și acidului folic în alimente;

b) *carența „factorului intrinsec" Castle* – mucoproteid secretat de celulele parietale gastrice (de exemplu, în caz de lezare a mucoasei gastrice, rezecția stomacului, distrugerea mucoproteidei de catre autoanticorpi etc.);

c) *malabsorbția vitaminei* B_{12} și acidului folic în intestinul subțire (de exemplu, în rezecția jejunului, în enterite, diverticuloză, alcoolism etc.);

d) *consumul excesiv al vitaminei* B_{12} și acidului folic (de exemplu, în sarcină, difiloborioză etc.);

e) *depozitarea insuficientă a vitaminei* B_{12} (de exemplu, în afecțiunile difuze ale ficatului – hepatită, ciroză etc.).

Deși a fost demonstrat cu certitudine rolul vitaminei B_{12} ca factor antianemic, totuși, nu poate fi negat și rolul factorului intrinsec. Astfel, la o serie de bolnavi s-au putut pune în evidență, atât în ser, cât și în sucul gastric, anticorpi antifactor-intrinsec și anticorpi-anticelule parietale gastrice. În baza acestor probe, anemia pernicioasă sau boala Addison-Biermer poate fi considerată și o boală autoimună. Sunt cunoscute anemii megaloblastice și în cazul unei tulburări a proteinosintezei cu modificarea calitativă și cantitativă a proteinelor plasmatice, care transportă vitamina B_{12}. Pot să apară uneori anemii macrocitare sau chiar megaloblastice în hepatopatiile cronice, mai ales în ciroza hepatică, fiind determinate de diminuarea rezervelor hepatice în vitamina B_{12}.

P a t o g e n i a. E știut faptul că structura normală a acizilor nucleici este responsabilă de proliferarea și maturizarea celulelor epiteliale ale tractului gastrointestinal, precum și de eritrocitopoieza normoblastică.

Carența în vitamina B_{12} și acid folic conduce la dereglări în structura acizilor nucleici cu apariția următoarelor procese patologice: *a) sindromul anemic, b) sindromul gastrointestinal, c) sindromul neurologic* (*fig. 31.8*).

Sindromul anemic este determinat, pe de o parte, de tulburarea eritrocitopoiezei normoblastice, fiind înlocuită cu cea megaloblastică și ca urmare a carenței de vitamina B_{12} și acid folic, pe de altă parte, de mecanismul autoimun cu formarea de autoanticorpi antifactor intrinsic și anticorpi anticelule parietale gastrice, ceea ce conduce la distrugerea hematiilor mature.

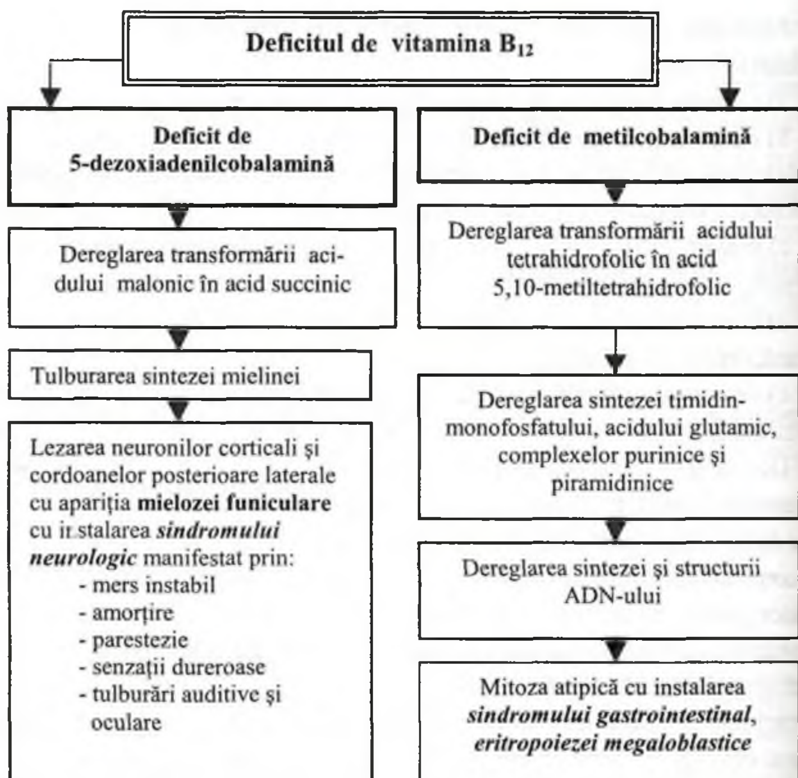


Fig. 31.8. Verigile patogenetice ale deficitului de vitamină B_{12}.

Medulograma prezintă modificări caracteristice. Măduva osoasă este hiperplazică, de tip megaloblastic. Înlocuirea eritrocitopoiezei normoblastice cu cea megaloblastică (embrionară) se caracterizează prin modificarea maturizării hematiilor cu raportul nucleocitoplasmatic în favoarea citoplasmei și apariția megaloblastozei.

De menționat că megaloblaștii și megalocitele în anemia deficitară B_{12}, numai după forma lor sunt asemănătoare cu cele ale embrionului, dar din punct de vedere funcțional sunt de calitate inferioară, cu un ritm mitotic întârziat și cu o distrugere pronunțată a megaloblaștilor în măduva osoasă (are loc instalarea eritrocitopoiezei inefective). În medulogramă sunt

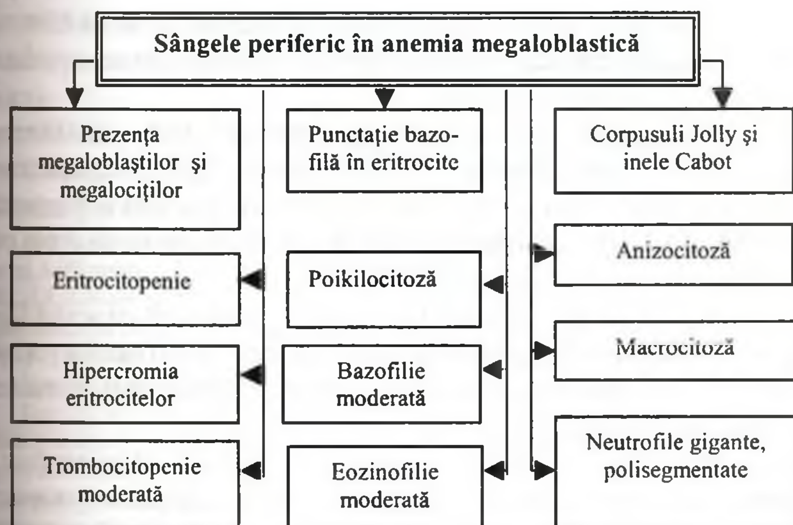


Fig. 31.9. Manifestările hematologice în anemia megaloblastică.

prezenți megaloblaștii bazofili, policromatofili și mai ales celor oxifili. Într-un număr redus sunt și eritroblaștii cu maturație nucleară normală din care rezultă hematii normale.

Examenul sângelui periferic denotă o anemie foarte pronunțată de tip megaloblastic, cu un număr de hematii sub 1.000.000 mm^3.

În sângele periferic se constată multe celule ale regenerării patologice – *megalocite*, care sunt intens colorate (*hipercrome*), cu dimensiuni mari (*macrocite*).

Indicele cromatic e mai mare de 1 (1,4–1,8), determinat de prezența în sânge a megaloblaștilor și megalocitelor – celulelor cu volum mare, de formă eleptică, lipsite de zona clară centrală, fiind astfel colorate omogen, mai intens decât eritrocitele obișnuite, hipercromia fiind doar aparentă.

În frotiul sanguin sunt prezente multe eritrocite cu *punctație bazofilă, cu corpusculi Jolly, inele Cabot,* poichilocitoza și anizocitoza (*fig. 31.9*).

Are loc o diminuare a numărului de celule tinere ale seriei eritrocitare – reticulocitelor și policromatofilelor. Rezistența osmotică a hematiilor este redusă, durata lor de viață nu depășește 40–50 zile.

Numarul total de leucocite este moderat diminuat (3000 – 4000 mm^3). În frotiul sanguin se atestă neutrofile gigante şi polisegmentate, o moderată eozinofilie şi o limfocitoză relativă.

Trombocitele ating limita valorilor inferioare (100.000 – 120.000 mm^3) a numarului lor normal fără să prezinte anomalii funcţionale semnificative.

De menţionat că examenul sângelui periferic poate să argumenteze doar cu aproximaţie apariţia modificărilor sus-enumerate, de aceea este obligatorie efectuarea puncţiei sternale.

Sindromul gastrointestinal. Vitamina B_{12}, împreună cu acidul folic, intervine în sinteza acidului metilmalonic – un precursor al bazelor purinice şi pirimidinice, a timinei şi timidinei – constituienţi necesari ai structurii ARN-ului şi AND-ului.

Carenţa aceştor constituienţi în structura acizilor nucleici conduce la apariţia mitozei atipice în celulele cu ritm rapid de multiplicare, cum sunt: hematiile, celulele epiteliale ale tractului gastrointestinal, limbii şi glandelor salivare etc., determinând astfel apariţia *sindromului gastrointestinal.*

Acest sindrom se manifestă prin focare inflamator-atrofice ale mucoasei linguale cu depapilarea acesteia, realizând aşa-numita "*glosita Hunter*". Se produc atrofii ale mucoasei gastrice, esofagului, cavităţii bucale, intestinului subţire, asociate cu dereglări secretorii, tulburări ale absorbţiei intestinale, ceea ce contribuie, în sfârşit, la agravarea deficitului vitaminic (apare cercul vicios).

Sindromul neurologic. O altă formă metabolică activă a vitaminei B_{12}, denumită 5-dezoxiadenozilcobalamină, reglează sinteza acizilor graşi, catalizând sinteza acidului succinic din acidul metilmalonic

Deficitul de 5-dezoxiadenozilcobalamină conduce la mărirea concentraţiei de acid metilmalonic, care, pe de o parte, tulbură sinteza mielinei, iar, pe de altă parte, posedă o acţiune lezantă directă asupra axonului.

Se declanşează procesul demielinezant al nervilor periferici, se produce lezarea neuronilor corticali şi a celor spinali, mai cu seamă, a cordoanelor posterioare şi laterale ale măduvei spinării cu declanşarea *sindromului neurologic*, manifestat prin modificări ale sensibilităţii, ataxii şi semne ale mielozei funiculare.

Mieloza funiculară se caracterizează, la rândul său, prin halucinații, mers instabil, parestezii, amorțeli, senzații dureroase, tulburări auditive, oculare și motorii.

Anemia prin carență de acid folic

Carența de acid folic apare, de regulă, în asociație cu carența de vitamina B și vitamina C.

Metabolismul acidului folic. Acidul folic este constituit din trei compusi organici: pterină, acid paraaminbenzoic și acid glutamic. Funcțiile metabolice nu sunt realizate de acidul folic, ci de derivații săi. Astfel, îndeosebi la nivelul ficatului, acidul folic se transformă în acid dihidrofolic, apoi în acid tetrahidrofolic și, în sfârșit, în acid tetrahidrofolihidroximetilat – donator de grupări metilice.

În toate aceste transformări participă vitamina B_{12} și vitamina C.

Derivații activi ai acidului folic, prin furnizarea de grupări metil, au un rol deosebit în sinteza pirimidinelor, mai cu seamă în transformarea uracilului în timină și apoi în transformarea timinei în timidină.

Acidul folic intervine, prin derivații săi activi, în metabolismul acizilor nucleici, contribuind la efectuarea normală a mitozelor, la sinteza complexelor pirimidinice, iar împreună cu vitamina B_{12} – la sinteza timidinfosfatului și uridinfosfatului, precum și în sinteza complexelor purinice, histidinei, acidului glutamic și a altor compusi organici vitali.

Spre deosebire de vitamina B_{12}, intervenția acidului folic în metabolismul fosfolipidelor este mult mai redusă. Sursele alimentare de acid folic sunt plantele verzi și organele animale (ficatul, rinichii). De menționat că acidul folic, sintetizat de bacteriile enterale, în intestin nu se absoarbe. Necesitățile zilnice în acid folic pentru un adult sunt în medie de 50 micrograme.

Rezervele organismului în acid folic sunt foarte reduse și alcătuiesc o valoare aproximativă a 100 de rații zilnice, depozitate mai ales în ficat.

Absorbția acidului folic are loc în jejun și ileon, fiind independentă de secreția gastrică acidă și fără intervenția vreunui factor proteinic analog factorului intrinsec.

Cea mai ușor absorbită este forma libera a acidului folic, eliberată din compușii organici alimentari, în urma acțiunii enzimatice a conjugazelor, produse de enterocite.

Etiologia. Cauzele anemiei prin carența de acid folic sunt tulburările de absorbție, apărute în enteropatiile cronice cu sindrom de *malabsorbție,* stenozele jejunale sau ileale, infestare cu lamblii etc.

La instalarea carenței acidului folic în organism poate să contribuie și necesitățile sporite în acid folic pentru metabolismul celular, cantitatea redusa a rezervelor din ficat, precum și suprimarea procesului de sinteză a acidului folic.

Chiar dacă enterocitele își mențin funcțiile de absorbție, carența în acid folic poate să apară în rezultatul consumului competitiv de către flora microbiană patologică.

Se poate constata carenţa de acid folic şi în sarcină, mai cu seamă în cazul în care consumul exagerat al acestuia este asociat cu diminuarea rezervelor hepatice. Alături de dereglarea funcţiei de absorbţie a enterocitelor, în anemia prin carenţa de acid folic, intervine şi deficitul enzimatic cu scăderea conjugazelor, ce eliberează acidul folic din compuşii organici alimentari, precum şi în cazul unei tulburări a transformării acidului folic în derivaţii activi (acid folinic, acid tetrahidrofolic).

Modificările morfologice consecutive tulburării metabolismului acidului folic sunt, în general, asemănătoare cu cele apărute în anemie prin carenţa vitaminei B_{12} cu unele variante, determinate de factorii etiologici şi de cei patogenetici.

De exemplu, în carenţa de acid folic lipseşte gastropatia atrofică şi fenomenele neurologice. În schimb, leziunile glosofaringiene şi esofagiene sunt mult mai exprimate.

Modificările în sângele periferic, apărute în anemiile megaloblastice prin deficit de acid folic, sunt asemănătoare sau chiar identice cu cele din anemia pernicioasă; se constată macrocitoză, anemie hipercromă, anizocitoză, micşorarea numărului de reticulocite, trombocitopenie şi leucocitopenie. În măduva osoasă se identifică o megaloblastoză.

Ca aspecte mai specifice, uneori pe frotiul sanguin se observă eritroblaşti oxifili – situaţie neobişnuită în anemiile megaloblastice prin deficit de vitamina B_{12}.

Prin urmare, carenţa de acid folic trebuie suspectată în toate anemiile severe întâlnite la bolnavi cu sindrom de malabsorbţie sau în hepatopatii cronice, la gravide etc., mai ales în cazul în care se constată sindromul gastrointestinal, modificări glosofaringiene şi esofagiene exprimate.

E. Dereglări ale maturaţiei hematiilor datorate carenţei de elemente necesare procesului de biosinteză a hemoglobinei

Anemiile prin carenţă de fier sunt determinate de carenţa în fier – element absolut necesar procesului de biosinteză a hemoglobinei şi eritrocitopoiezei.

Metabolismul fierului a fost detaliat studiat cu ajutorul fierului marcat (Fe^{59}). Studierea pistei parcurse în organism de fierul radioactiv a dat posibilitate de a preciza mecanismul absorbţiei, transportului plasmatic, depozitării, utilizării şi eliminării fierului în condiţii normale şi patologice (fig. 31.10, 31.11, 31.12).

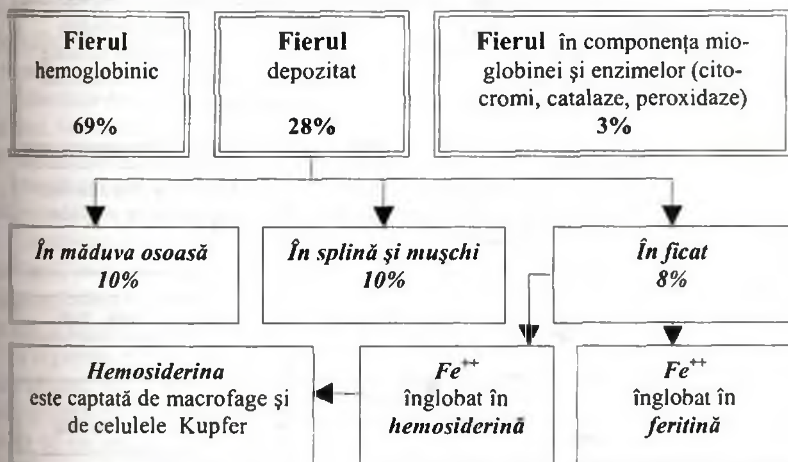


Fig. 31.10. Repartizarea fierului în organism.

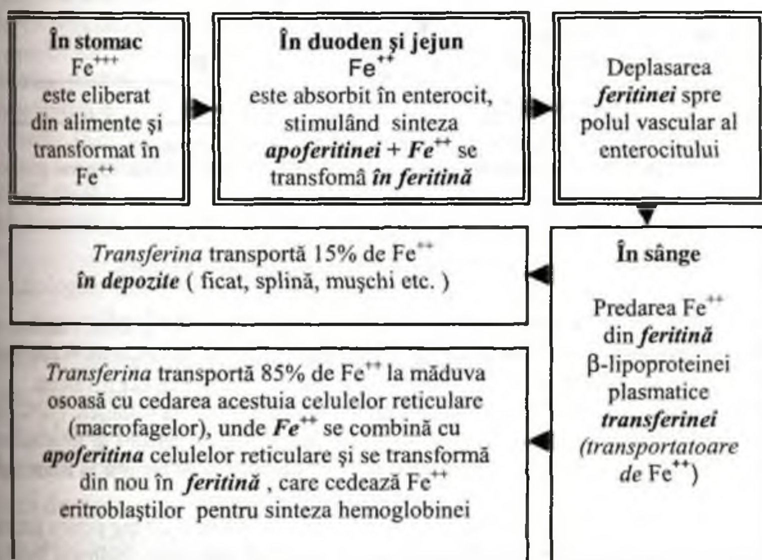


Fig. 31.11. Circuitul fierului exogen în organism.

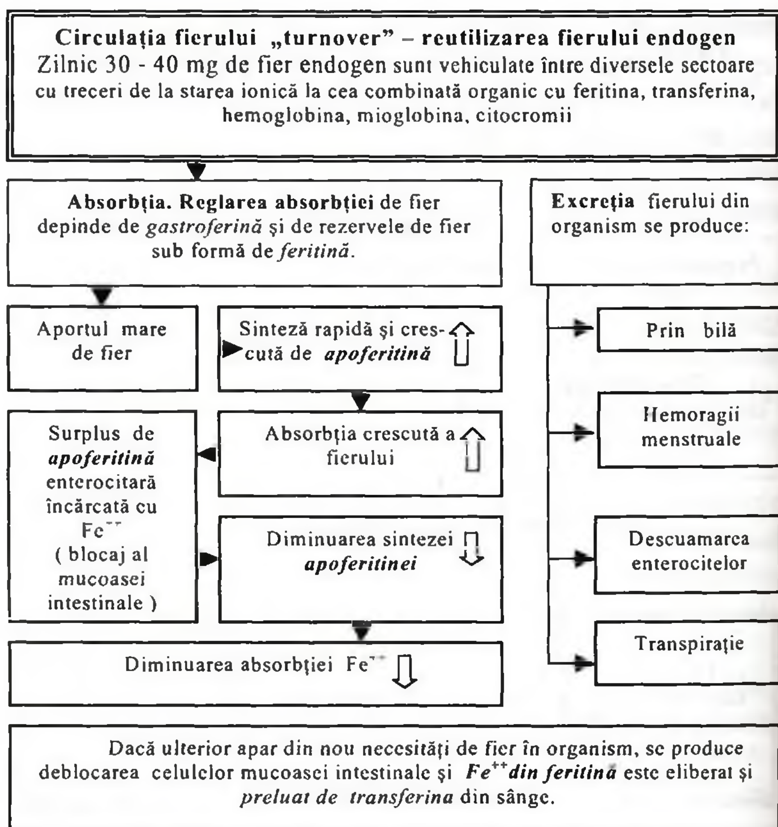


Fig. 31.12. Circulaţia fierului endogen în organism.

În organismul uman cantitatea totală de fier este în jur de 4 – 4,5 g. Dintre acestea 69% revin fierului bivalent din hemoglobină, 28% – fierului depozitat, iar 3% intră în compoziţia mioglobinei şi enzimelor heminice (citocromi, catalaze, peroxidaze cu fier trivalent).

Fierul depozitat (28%) se află: în măduvă osoasă (10%), splină şi muşchi (10%), ficat (8%). Fierul depozitat în ficat, splină şi muşchi este înglobat în feritină şi hemosiderină. Hemosiderina reprezintă feritina deproteinezată şi denaturată, ce se conţine în macrofage şi celulele Kupfer.

Necesităţile zilnice de fier constituie 10 mg pentru bărbaţi şi 20 mg pentru femei. În stomac, prin acţiunea acidului clorhidric şi pepsinei, fierul anorganic (hidroxid feric) sau organic (combinat cu proteine) este eliberat din alimente.

În mediul acid şi sub acţiunea substanţelor reductoare (acid ascorbic, acid citric etc.), fierul trivalent este transformat în fier bivalent.

Absorbţia fierului începe în duoden şi în partea proximală a jejunului. În enterocit, fierul bivalent (Fe^{++}) stimulează sinteza unei proteine – *apoferitina*, care se combină labil cu fierul şi se transformă în *feritină*.

Moleculele de feritină se deplasează spre polul vascular al celulei epiteliale, unde predau fierul unei *betalipoproteine plasmatice* transportatoare, numita *transferină*. Aceasta este sintetizată în ficat, are masa moleculară 90.000 şi nu trece filtrul renal.

Transferina transportă 85% din fier la *măduva roşie* a oaselor şi 15% la depozite: ficat, splină, muşchi şi la toate celulele organismului.

În măduva roşie, transferina cedează fierul celulelor *reticulare macrofage*, unde este preluat labil, ca şi în enterocite, de o apoferitină şi, combinându-se cu ea, devine feritină. Celulele reticulare transmit fierul eritroblaştilor. Astfel, fierul ajuns la eritroblaşti, printr-un şir de reacţii enzimatice, este integrat în molecula de *hemoglobină*.

În organism există două circulaţii ale fierului, una pornită de la absorbţia enterală a fierului exogen, iar alta e (*circulaţia fierului* „turnover") exclusiv internă, destinată reutilizării fierului endogen (schema la p.). Această circulaţie este deosebit de intensă. Zilnic sunt vehiculate peste 30–40 mg între diversele sectoare, cu treceri de la starea ionică la cea combinată organic cu feritina, transferina, hemoglobina, mioglobina, citocromii. Circuitul fierului este aproape închis, excreţia fiind echivalentă cu absorbţia.

Excreţia de fier se produce prin bilă, prin descuamarea enterocitelor, celulelor pielii, prin transpiraţie, iar la femei şi prin hemoragii menstruale.

Reglarea absorbţiei de fier depinde de gastroferină, de gradul activităţii eritropoietice şi mai ales de rezervele de fier sub formă de feritină.

Aportul mai mare de fier conduce la o sinteză rapidă şi sporită de apoferitină, absorbindu-se mai mult fier. În cazul în care necesităţile de fier ale organismului sunt satisfăcute, toată apoferitina din celulele mucoasei intestinale este încărcată cu fier.

Aşadar, în cazul în care există o cantitate sporită de feritină intracelulară, nu mai are loc sinteza de apoferitină şi absorbţia de fier încetează. Se produce un „blocaj al mucoasei" intestinale. Dacă ulterior apar din nou necesităţi de fier în organism, se produce deblocarea celulelor mucoasei intestinale şi fierul din feritină este eliberat şi preluat de transferina din sânge.

Etiologia. Cauzele, ce pot provoca anemiile feriprive, pot fi foarte variate.

1. Aportul scăzut (de exemplu) alimentaţia săracă în fier.

2. Pierderi de fier, de exemplu, însângerări cronice repetate, ulcer, cancer gastric, hemoroizi etc.).

3. Absorbţia dereglată a fierului bivalent în tractul gastrointectinal. Tulburarea acestui proces se atestă în gastrite cronice, enterocolite cronice, rezecţii de stomac şi duoden etc.

4. Necesitatea majorată a organismului în fier cu consum exagerat al acestuia (de exemplu la prematuri, sugari, la adolescenţi, în sarcină, în perioada de alăptare).

5. Diminuarea sintezei transferazei (în hepatite cronice) cu depunerea fierului în țesuturi, ceea ce conduce la un transpot insuficient al acestuia la măduva osoasă.

6. Tulburarea depozitării fierului (în hepatite, ciroza ficatului).

7. Tulburarea utilizării fierului din rezerve (în boli inflamatorii cronice sau infecții cronice, în cazul în care fierul este captat de către celulele sistemului macrofagal).

8. Încorporarea defectuoasă a fierului în molecula de hemoglobină, apărută ca rezultat al insuficienței hemosintetazei, tulburând cuplarea fierului cu protoporfirina în sinteza hemului. Anemiile apărute în asemenea condiții sunt denumite *sideroacrestice* şi, de regulă, constatate în intoxicaţii cu plumb, oxid de carbon, cianuri, fluor, carențele de piridoxină şi în alte situaţii, în care are loc inhibiţia activităţii hemsintetazei.

Patogenia. Deficitul de fier în plasmă şi în celulele organismului conduce la micşorarea cantităţii fierului în mitocondrii, a eritrocariocitelor din măduva osoasă. Aceasta, la rândul său, inhibă sinteza hemului, precum şi combinarea acestuia cu globina, ceea ce conduce la diminuarea sintezei hemoglobinei. Mai mult decât atât, deficitul de fier tulbură şi sinteza unor enzime: a catalazei, glutationperoxidazei din eritrocite, precum şi a citocromilor şi mioglobinei din celulele organelor parenchimatoase (*fig. 31.13*).

Insuficienţa acestor enzime, mai cu seamă în eritrocite, conduce la apariţia hipoxiei hemice şi tisulare cu declanşarea proceselor atrofice şi distrofice, exprimate prin atrofii ale celulelor epiteliale ale tractului digestiv, prin parestezii gustative, fisuri ale comisurii gurii, dureri şi arsuri în gât.

Sinteza insuficientă de enzime antiperoxidante: catalazelor, peroxidazelor, glutationperoxidazelor conduce la micşorarea rezistenței hematiilor la acțiunea peroxizilor cu declanşarea hemolizei şi cu scurtarea duratei de viață a acestora. În anemia feriprivă se constată şi alte simptome: paloare, păr friabil, unghiile devin plate, concave şi se rup uşor, determinate de procesele atrofice şi de cele distrofice (*fig. 31.14*).

În măduva roşie se constată o hiperplazie eritroblastică moderată cu predominanța eritroblaştilor bazofili şi policromatofili. Se măreşte numărul de eritrocite bazofile şi policromatofile. Un semn caracteristic în măduva roşie pentru anemia feriprivă e micşorarea numărului de *sideroblaşti* –

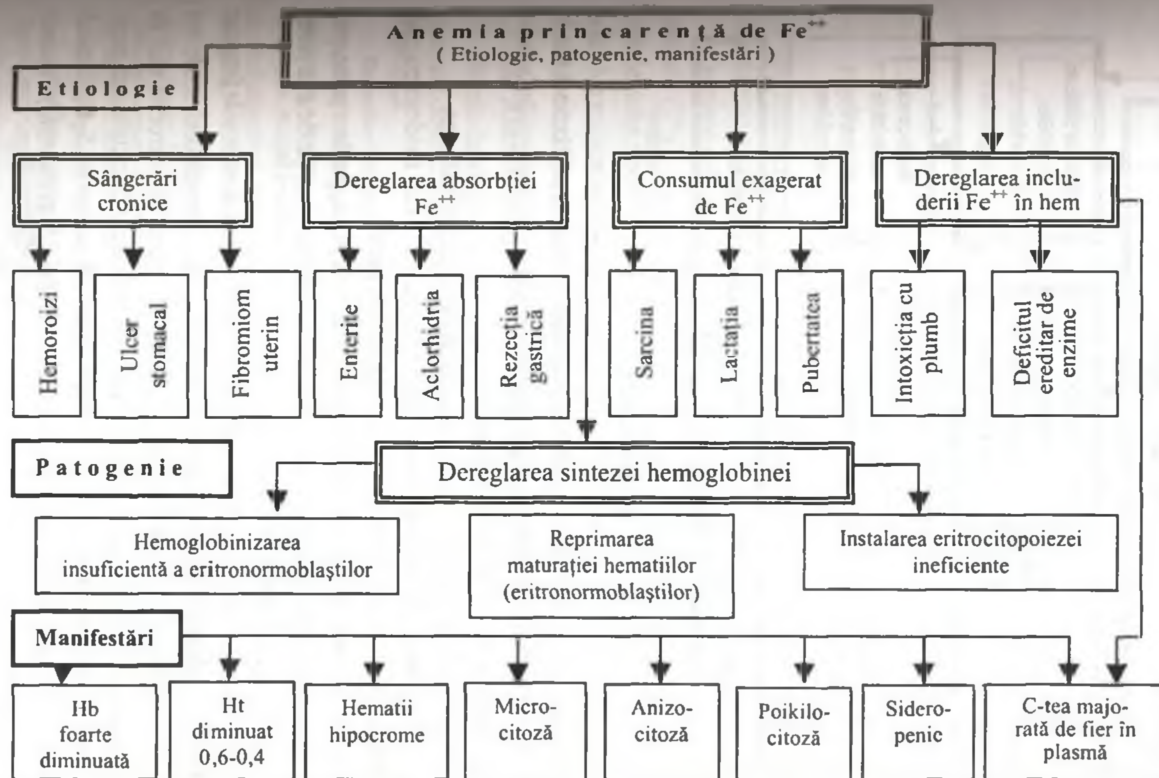


Fig. 31.13. Etiologia, patogenia şi manifestările hematologice în anemia ferìprivă.

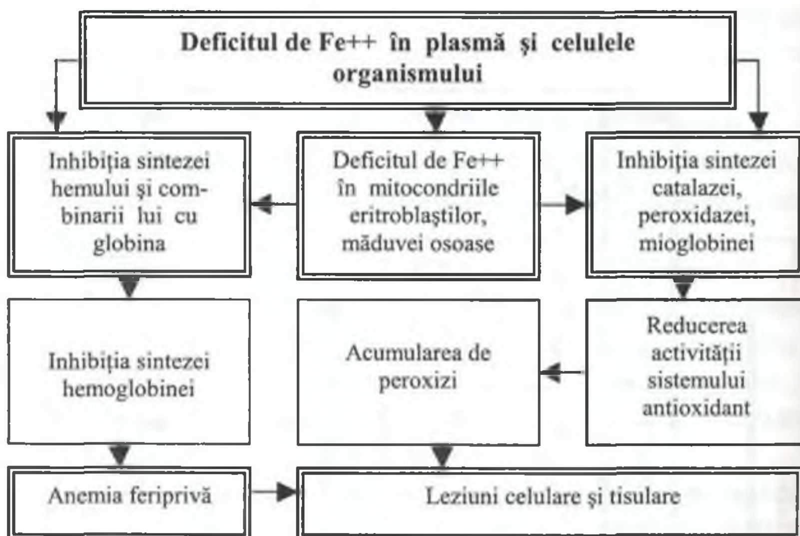


Fig. 31.14. Patogenia leziunilor celulare şi tisulare în anemie prin deficit de fier.

eritrocariocite, ce conţin în citoplasmă granule de fier, repartizate difuz. În normă 20–40% din sideroblaşti conţin granule unitare, iar în anemiile feriprive aceste granule practic nu sunt depistate.

Seria granulocitară este uneori moderat deviată spre stânga.

Hemograma. Numarul total de eritrocite este totdeauna sub 4.000.000 mm^3, mai frecvent în jur de 3.000.000 mm^3.

Micşorarea numărului de eritrocite se poate explica, pe de o parte, prin micşorarea activităţii proliferative a măduvei osoase, iar, pe de altă parte, prin intensificarea eritropoiezei inefective.

De menţionat că mecanismul patogenetic primordial în anemiile feriprive este tulburarea sintezei hemoglobinei. Cantitatea de hemoglobină scade mai pronunţat (sub 60 g/l) în comparaţie cu numărul scăzut de eritrocite, care au un aspect caracteristic – inelar („anulocite"), determinat de extinderea zonei centrale clare a acestora. Indicele chromatic subunitar (0,5–0,7) indică *anemie hipocromă,* iar diametrul redus al hematiilor (5–6 microni) – *anemie microcitară* (*fig. 31.15*).

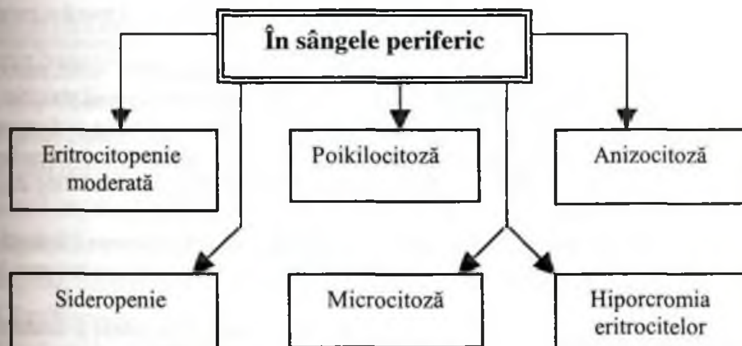


Fig. 31.15. Manifestările hematologice în anemia prin carență de fier.

Din cauza microcitozei, hematocritul este redus, chiar dacă numărul de hematii este aproape de valorile normale.

Conținutul de reticulocite în anemiile feriprive poate fi în limitele valorilor normale (2%), iar uneori mărit (în cazul în care bolnavii au fost supuşi tratamentului specific cu preparate de fier). Mărirea numărului de reticulocite poate fi constatat şi în sângerări. O astfel de mărire a numărului de reticulocite (reticulocitoză) e considerată ca o reacţie compensatorie.

III. Anemii prin dereglări ale hemolizei

Durata de viață a hematiilor este de circa 120 de zile. În condiţii normale, procesul de eritrocitopoieză este perfect echilibrat cu procesul de hemoliză fiziologică.

Hemoliza fiziologică. Membrana eritrocitară reprezintă principala structură celulară de care depinde integritatea eritrocitului. Ea este formată dintr-un dublu strat lipoproteic, dispune de o bogată compoziţie biochimică şi de un strict aranjament al componentelor moleculare. Aceste proprietăţi biochimice şi structurale îi asigură eritrocitului forma specifică de disc biconcav şi capacitatea de a fi flexibil, rezistent la solicitările mecanice, şi suficient de elastic.

În cele 120 de zile de supravieţuire, eritrocitele din circulaţie sunt supuse diverselor acţiuni fizice şi chimice. În decursul celor 4 luni de existenţă, eritrocitele de circa 500 000 de ori traversează circulaţia sanguină şi parcurg o distanţă de circa 150–200 km, din care aproape jumătate prin capilare cu un diametru mai mic decât diametrul propriu. Realizând aceste traversări, eritrocitul normal este supus unor deformări structurale reversibile ale integrităţii membranei sale.

Aceasta se întâmplă, de exemplu, în splină, unde eritrocitele traversează fenestraţiile înguste, care separă cordoanele de sinusurile splenice. Mai mult decât atât, în splină hematiile circulă extrem de lent.

Eritrocitele bătrâne, traversând prin aceste fenestrații înguste, își pierd o parte din suprafață, sunt lipsite de capacitatea de a-și reînnoi forma, structura, factorii necesari proceselor metabolice intraeritrocitare, devin fragile cu elasticitate și flexibilitate redusă. Astfel, eritrocitele îmbătrânite își pierd valoarea funcțională, devin inutile și sunt reținute în splină și supuse unui stres metabolic insuportabil. Antigenicitatea determină un răspuns autoimun cu formarea de autoanticorpi, care învelesc eritrocitele și influențează fixarea lor pe receptorii macrofagelor splenice cu fagocitarea hematiilor îmbătrânite de către macrofage, procesul fiind denumit *hemoliză fiziologică intracelulară.*

De menționat că hemoliza fiziologică a eritrocitelor îmbătrânite este efectuată prin eritrofagocitoză și de către macrofagele circulante (monocite), precum și de către granulocite (neutrofile și eozinofile).

Macrofagele se află pretutindeni în organism, astfel că eritrofagocitoza și catabolismul hemoglobinei au loc la orice nivel, dar mai cu seamă în zonele de stază sau circulație încetinită, în care macrofagele se găsesc în număr mai mare (de ex., în sinusoidele medulare, în cele splenice, hepatice etc.).

La nivelul splinei sunt reținute și distruse atât eritrocitele cu diverse defecte intracelulare: resturi nucleare (corpi Howell-Jolly), cu Hb denaturată intraeritrocitar (corpi Heinz), granulații de fier (siderocite), cât și un număr variat de eritrocite cu defecte de formă (poikilocite, acantocite, sferocite, ovalocite, schizocite etc.).

În condiții normale, rolul splinei este secundar în eliminarea eritrocitelor îmbătrânite, rolul ficatului fiind mult mai amplu, întrucât debitul său sanguin este de multe ori mai mare decât al splinei. Prin ficat traversează 55% din sângele debitat de inimă și numai 5% prin filtrul splenic. Totuși, trebuie menționat faptul că în ficat sunt reținute numai eritrocitele foarte deformate.

În circulația sanguină circa 5–10% dintre eritrocite îmbătrânite cu deformări pronunțate, mai cu seamă cele ce au rezistență globulară mică, pot fi supuse procesului de distrugere în mod normal chiar la traversarea acestora prin capilare sau la acțiunea forțelor hidrodinamice asupra acestor hematii fragile.

O altă legitate, care trebuie să fie memorizată, e faptul că în condiții fiziologice, pierderile de hematii îmbătrânite sunt înlocuite de o producție egală de reticulocite în măduva osoasă, menținându-se astfel numărul normal de hematii în circulația sanguină.

În condiții patologice, locul de distrugere este în mare măsură influențat de gradul alterărilor hematiilor. De exemplu, în alterări membranare eritrocitare ușoare și moderate distrugerea are loc în splină, la o alterare de un grad mai mare, la procesul de distrucție participă alături de splină și ficatul, iar când agresiunea este foarte severă, hemoliza este intravasculară, difuză.

Hemoliza patologică

Spre deosebire de hemoliza fiziologică, ce se răsfrânge numai asupra unui lot redus de eritrocite și se limitează numai la eritrocitele ce au atins limita lor de existență (~120 de zile), hemoliza patologică reprezintă o distrugere a unui număr supranormal de hematii pe unitate de timp și se

răsfrânge fără deosebire asupra tuturor eritrocitelor existente în circulaţie şi măduva osoasă, provocând distrugerea prematură şi scurtarea duratei de viaţă a hematiilor. Răspunsul prompt al organismului la o asemenea distrugere de hematii poate fi compensată de o regenerare medulară cu menţinerea numărului normal de hematii, procesul fiind denumit *hemoliză compensată.*

Dacă capacitatea măduvei osoase de a acoperi pierderile de eritrocite este depăşită, e vorba de o *hemoliză necompensată,* denumită şi *hemoliză patologică, hiperhemoliză.* Se instalează aşa-numita *anemie hemolitică.*

Clasificarea anemiilor hemolitice

După etiologie, deosebim:

- *anemii hemolitice endoeritrocitare,* cauzate de factori endoeritrocitari şi
- *anemii hemolitice exoeritrocitare,* provocate de factori exoeritrocitari (*fig. 31.16*).

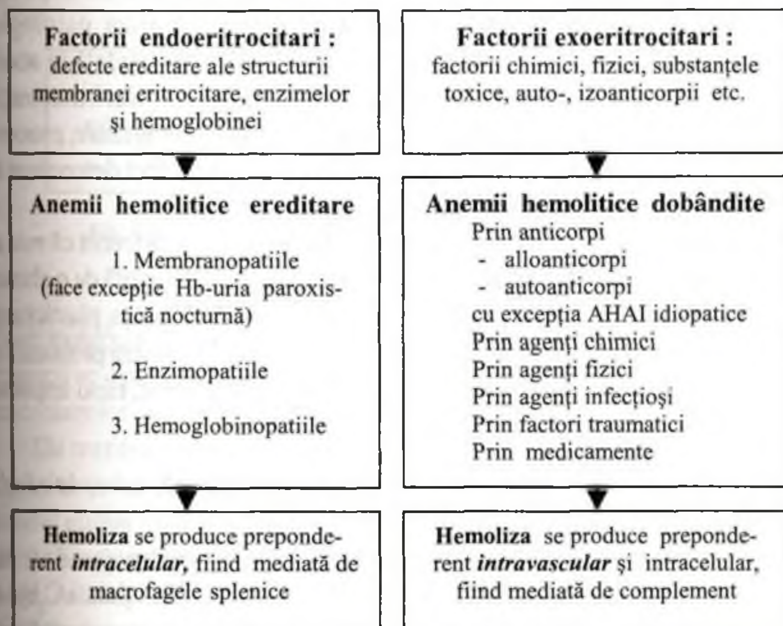


Fig. 31.16. Clasificarea etiopatogenetică a hiperhemolizei.

Anemiile hemolitice endoeritrocitare sunt cele însoţite de dereglarea eritrocitopoiezei, producerea unor eritrocite cu defecte structurale determinate de factorii endoeritrocitari, şi în totalitate sunt *anemii hemolitice ereditare* (cu excepţia hemoglobinuriei paroxistice nocturne, în care alterarea structurală a membranei se produce în cursul vieţii).

Anemiile hemolitice exoeritrocitare sunt dobândite în cursul vieţii şi determinate de alterări ale mediului de viaţă a eritrocitelor (plasmei sau vaselor) şi de acţiunea factorilor mediului ambiant – agenţi chimici fizici infecţioşi, factori traumatici etc, fiind totalmente *anemii hemolitice dobândite*, cu excepţia anemiei hemolitice autoimune idiopatice.

Anemiile hemolitice ereditare *(endoeritrocitare)*

De menţonat că anemiile hemolitice ereditare (membranopatiile, hemoglobinopatiile şi enzimopatiile), provocate de factori endoeritrocitari, au fost descrise şi parţial explicate în subcapitolul "Tulburările maturaţiei hematiilor". Am ţinut cont de faptul că hiperhemoliza patologică intracelulară, cauzată de factorii endoeritrocitari şi constatată în aceste maladii ereditare, apare secundar ca rezultat al dereglării maturaţiei eritrocitelor, primar fiind dereglată eritrocitopoieza. Prin urmare, procesul de hiperhemoliză apare ca un sindrom secundar, ca un efect determinat de cauza primară – dereglarea maturaţiei hematiilor.

Etiologia şi patogenia. Orice anemie hemolitică, indiferent că este de sorginte endoeritrocitară exoeritrocitară, totdeauna este însoţită de o alterare a membranei eritrocitare, iar, ca o consecinţă, se modifică forma, plasticitatea, flexibilitatea hematiilor cu instalarea hiperhemolizei. Hemoliza provocată de factori endoeritrocitari se produce preponderent intraceluar, fiind implicate mai multe mecanisme etoipatogenetice (*fig. 31.17*).

A. Defectele asociate cu membrana eritrocitară*, care, la rândul lor*, includ:

a) ataşarea unor proteine serice la membrana eritrocitară, de ex., molecule de anticorpi (IgG), molecule de complement (fracţiunea C_3b) sau ambele. Macrofagele „recunosc" şi reţin eritrocitele, pe care sunt fixate aceste proteine. *Hemoliza intracelulară mediată de IgG.* Anticorpii IgG se cuplează cu antigenele eritrocitare prin segmentul Fab, iar extremităţile

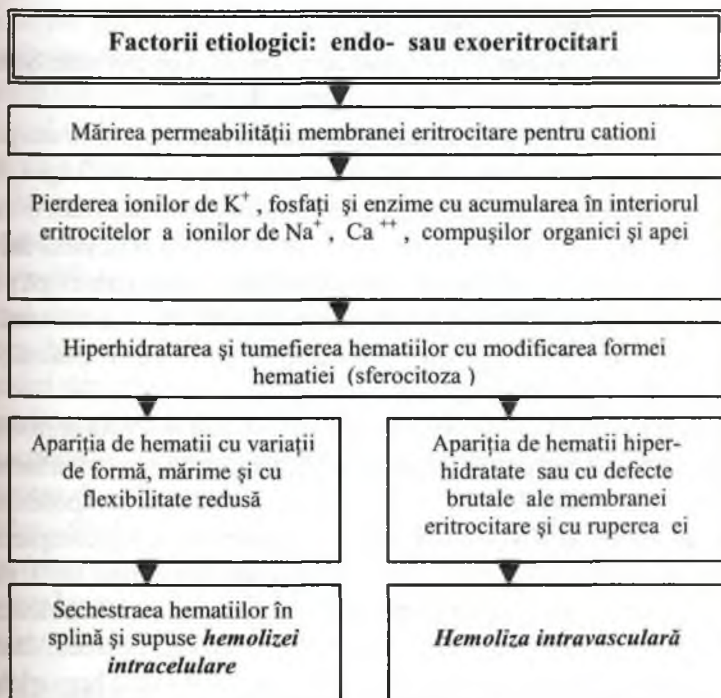


Fig. 31.17. Mecanismele hemolizei prin defect de membrană.

Fc ale moleculelor de IgG rămân libere și pot fi atașate pe receptorii fagocitelor respective (granulocitelor neutrofile și monocitelor din circulație și macrofagelor din unele țesuturi și organe).

De menționat că nu toate eritrocitele, care aderă la macrofage, sunt fagocitare. Aceasta se explică prin faptul că macrofagul poate îngloba un anumit număr de eritrocite, celelalte fiind desprinse de pe macrofag. Unele dintre hematii, care rămân nemodificate, vor păstra o durată normală de viață. Altele pot fi supuse fagocitozei parțiale cu pierderea unei suprafețe limitate din membrană, ceea ce determină modificarea mărimii și formei hematiei. Ele devin microsferocite rigidizate, care vor fi reținute în splină și supuse din nou hemolizei intracelulare.

Hemoliza intracelulară mediată de C_{3b}

IgM sunt anticorpii capabili să fixeze complementul pe eritrocite. Structura lor de stea cu 5 braţe permite fixarea moleculelor de C_{1q}.

Anticorpii (IgM) posedă capacitatea maximă de cuplare cu antigenele specifice la temperatură scăzută, fiind numiţi „anticorpi la rece". IgM, fixate pe eritrocite, captează incontinuu moleculele de C_{1q} din plasmă. Ajunse în acest mod pe eritrocite, moleculele de C_{1q} se activează şi iniţiază cascada reacţiilor căii clasice de activare a complementului. Principala etapă pentru hemoliză este ataşarea componentului C_3 pe eritrocit. Acesta din urmă este scindat de „convertaza C_{4b2a}" în fragmentele C_{3a} (care trec în plasmă) şi în fragmentele C_{3b} (care rămân pe eritrocit).

Formarea compusului C_{3b} deţine rolul primordial în soarta eritrocitului, întrucât el se poate complexa cu convertaza căii clasice pentru a forma un compus enzimatic trimolecular – C4b2a3b, care activează componentul C_5, deschizând astfel calea formării unităţii finale de citoliză („complexul de atac al membranei" – C_{56789}). Vezi şi *Sistemul complimentului* Vol.1. p.180.

Încorporarea eritrocitelor în macrofage şi procesele intracelulare, ce urmează după această încorporare, determină, mai întâi de toate, alterarea membranei eritrocitare, urmată de precipitarea intracelulară a hemoglobinei, de catabolizarea eritrocitelor fagocitate şi a hemoglobinei cu descompunerea hemului şi globinei etc., care, în ansambu, explică apariţia unor simptome clinice şi biochimice caracteristice hemolizei intracelulare:

- mărirea în volum a splinei (*splenomegalia*),
- creşterea cantităţii de bilirubină indirectă în sânge (*hiperbilirubiemia indirectă*),
- creşterea cantităţii de stercobilină eliminată cu materiile fecale,
- creşterea cantităţii de urobilinoizi eliminaţi cu urina etc.

b) alterări de formă şi de plasticitate ale hematiilor, care pot să apară la traversarea acestora prin vasele sanguine cu diametrul mult mai mic decât propriul diametru, fapt ce le supun unor modificări de formă cu sechestrarea hematiilor în splină şi distrugerea lor prin hemoliza intracelulară.

c) modificări ale permeabilităţii membranei pentru cationi, care pot să apară la diminuarea proceselor generatoare de energie, de exemplu la diminuarea ATP-lui, ceea ce va conduce la o reducere a expulzării active a

ionilor de Na^+ din eritrocit cu acumularea pasivă a ionilor de Na^+ şi apei în interiorul eritrocitului. Aceasta va contribui la modificarea formei eritrocitului cu tendinţa celulei de a lua forma sferică şi diminuare a plasticităţii hematiilor, favorizând sechestrarea şi distrugerea lor intracelulară. În cazul în care modificările permeabilităţii membranei sunt mai severe, are loc mărirea volumului eritrocitelor, reducerea rezistenţei membranei eritrocitare, umflarea şi distrugerea hematiilor în interiorul vaselor (*hiperhemoliza intravasculară*).

d) modificări ale proprietăţilor chimice ale membranei eritrocitare la fel pot determina diminuarea rezistenţei membranei eritrocitare. De exemplu, blocarea sau oxidarea grupărilor sufhidrilice din membrana eritrocitară deregleză transportul şi metabolismul glucozei, precum şi permeabilitatea membranei pentru cationi. Mai mult decât atât, substanţele, care reacţionează cu grupărilre sufhidrilice din membrana eritrocitară, au proprietatea de a reacţiona şi cu grupările – SH ale globinei. Oxidarea grupărilor – SH conduce la apariţia corpusculilor Heinz prin precipitarea hemoglobinei, favorizând sechestrarea acestor hematii fragile în splină şi distrugerea lor intracelulară. Vezi şi *„Dereglări ale maturaţiei hematiilor"*; *" Membranopatiile"*.

B. Anomalii ale enzimelor eritrocitare

De exemplu, insuficienţa enzimatică a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei, glutationreductazei, glutationsintetazei etc. (responsabile de realizarea proceselor energetice în eritrocite) conduce la alterarea hematiilor şi la scurtarea duratei lor de viaţă. Vezi şi subcapitolele *„Dereglări ale maturaţiei hematiilor"*, *„Enzimopatiile"*.

C. Anomaliile hemoglobinei pot determina reducerea elasticităţii şi rezistenţei globulare prin:

a) prezenţa hemoglobinei S, care sporeşte vâscozitatea conţinutului hematic, modifică forma, elasticitatea şi flexibilitatea hematiilor, conducând la sechestrarea şi liza intracelulară a hematiilor.

b) prezenţa corpusculilor Heinz, care reduc, de asemenea, plasticitatea hematiei cu reţinerea ei în splină şi distrugerea intracelulară. Vezi şi subcapitolele *„Dereglări ale maturaţiei hematiilor" „Hemoglobinopatiile"*.

Anemiile hemolitice dobândite

Anemiile hemolitice dobândite sunt anemiile declanşate în cursul vieţii de factori, care pot produce hemoliza intravasculară şi se află în afara eritrocitelor.

Etiologia şi patogenia. Factorii cauzali pot fi de diferită origine: fizici, mecanici, chimici infecţioşi etc. (*fig. 31.18*).

a) Factorii mecanici. Semnalul prezenţei unei hemolize, provocată de factori mecanici, este apariţia eritrocitelor fragmentate (schizocite, selenocite, hematii triunghiulare, în forma de „coajă de ou" etc.), care şi-au pierdut fie o parte din suprafaţa membranei, fie o porţiune de citoplasmă. Uneori hematiile pot fi supuse la traume în interiorul vaselor, de exemplu, în *hemoglobinuria de marş*, distrugerea hematiilor apare în urma stazei şi a comprimării violente a vaselor prin contracţiile musculare.

Prin efect mecanic se explică şi sindromul hemolitic întâlnit în *„anemia hemolitică trombotică microangiopatică,* „purpura trombotică trombocitopenică", în care apar modificări ale endoteliului, ce devine rugos. Hematiile din torentul circulator sunt lezate mecanic, cu apariţia de hematii fragmentate. La fel poate fi explicată şi liza hematiilor, ce apare după *intervenţiile chirurgicale pe vase* (implantări de proteze vasculare, comisurotomii etc.). În aceste circumstanţe, fenomenele de turbulenţă ale coloanei de sânge, determinate de vârtejurile torentului sanguin, în mod mecanic pot contribui la fragmentarea hematiilor. Dacă fragmentarea este severă, distrugerea hematiilor se produce intravascular. În cazul în care are loc micşorarea suprafeţei eritrocitare, dar este menţinut volumul hematiei, are drept consecinţă o creştere a sfericităţii celulei. Acest fenomen repetat conduce la sechestrarea splenică a hematiilor cu instalarea hemolizei intracelulare;

b) Factorii chimici şi medicamentoşi pot acţiona asupra eritrocitelor prin mai multe mecanisme.

Unele substanţe *chimice toxice* au acţiune directă asupra constituienţilor membranei eritrocitare, hemoliza fiind direct proporţională cu doza şi durata expunerii toxicelor respective. De exemplu, *cloroformul, benzenul, toluenul* posedă o acţiune lezantă asupra grupărilor polare ale lanţurilor lipidice; tetra-decil-sulfatul (detergent) se fixează pe cefaline; veninul de şarpe (cobra)

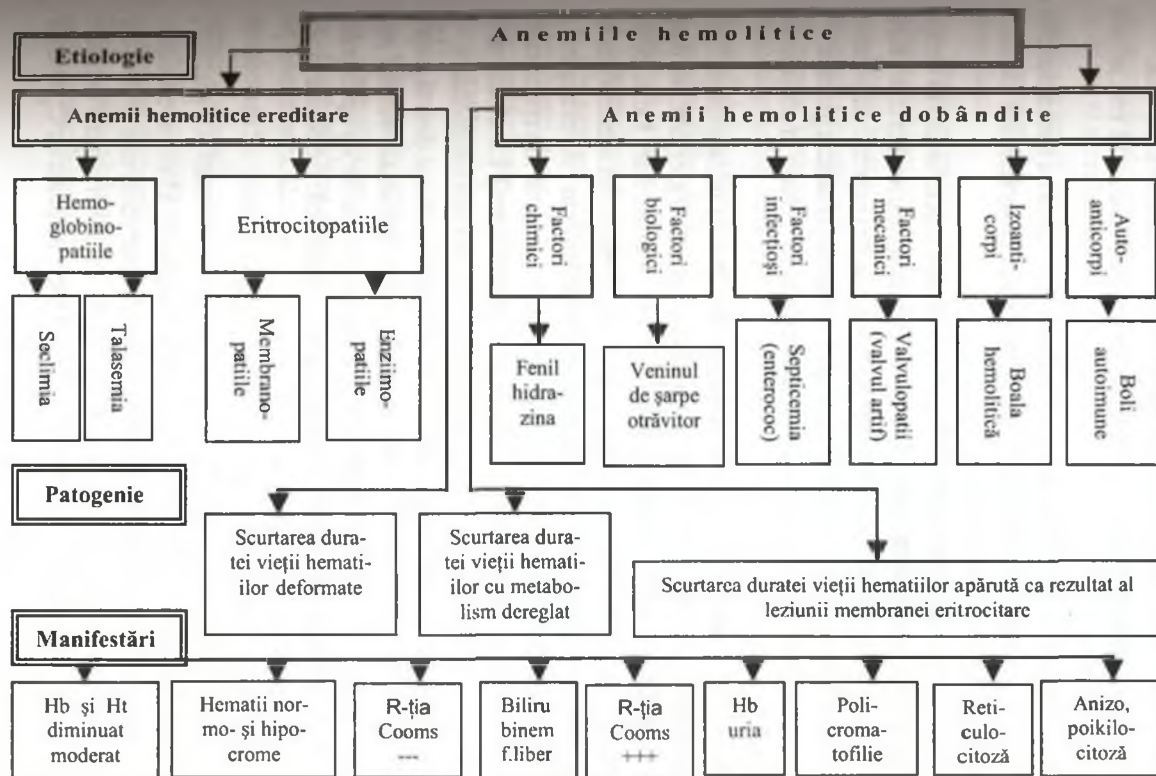


Fig. 31.18. Etiologia, patogenia şi manifestările hematologice în anemii hemolitice

transformă lecitina în lizolecitină; fenilhidrazina, precum şi derivaţii anilinici pot produce hemolize prin oxidarea hemoglobinei în methemoglobină.

Un alt grup de substanţe chimice toxice suprasolicită mecanisme enzimatice celulare.

De exemplu, *drogurile oxidante* conduc la epuizarea mecanismelor de menţinere a hemoglobinei în starea redusă, ceea ce determină formarea methemoglobinei şi corpilor Heinz.

Cuprul anorganic, acumulat în eritrocite, provoacă inactivarea unor enzime ale căilor glicolitice, oxidarea hemoglobinei şi alterarea membranei eritrocitare.

Plumbul afectează sinteza hemoglobinei la toate trei niveluri ale acesteia: inhibă sinteza hemului, cuplarea fierului cu protoporfirina şi sinteza globinei.

c) Factorii infecţioşi în producerea hemolizei pot fi luaţi în conşiderare mai ales în malarie.

Hemoliza din malarie este mixtă: intravasculară şi intracelulară. Liza intravasculară este produsă de către paraziţi, care sparg eritrocitul după desăvârşirea ciclului intraeritrocitar. Hemoliza intracelulară are loc în splină, unde sunt reţinute eritrocitele înglobate cu paraziţi. O parte din aceste eritrocite sunt fagocitate. Asupra altora influenţează un mecanism "de extragere" a paraziţilor din aceste hematii, dar care rămân cu defecte ale membranei (eritrocitele devin rigide, se sfericizează, îşi pierd plasticitatea). La reîntoarcerea lor în splină, aceste hematii sunt reţinute şi supuse hemolizei intracelulare.

Factori infecţioşi, care pot produce hemoliza prin acţiune directă asupra eritrocitelor, sunt *stafilococii, leishmaniile, clostridiumul welchii etc.* Germenii eliberează o toxină (lecitina C), care, cuplându-se cu lipidele din membrană, formează lizolecitine cu acţiune hemolitică. Infecţiile virale provoacă hemoliza prin mecanisme imune.

Mecanismele hiperhemolizei intravasculare.

Hemoliza intravasculară (HIV) este mediată de sistemul complement, care produce liza eritrocitelor direct în vasele sanguine. Una din condiţiile principale în desfăşurarea etapelor activării complementului este prezenţa în număr mare a fracţiunilor acestuia pe eritrocit. S-a stabilit că sunt necesare aproximativ 60 000 de molecule de C_3 şi 25 000 de molecule de C_5 pentru a se forma 25 000 de molecule de C_5-C_9.

Activarea complementului este mediată de IgM sau (mai rar) de IgG. Ataşarea moleculelor de anticorpi pe eritrocite determină formarea complexelor de atac ale membranei eritrocitare cu destabilizarea stratului bilipidic al membranei, formarea de multiple perforații în membrană. Prin aceste perforații ale membranei din interiorul eritrocitului ies în afară ionii de K^{-} şi hemoglobină, iar în eritrocit pătrund ionii de Na^{+} şi apa cu tumifierea şi liza celulei.

Distrugerea intravasculară a eritrocitelor conduce la eliberarea în plasmă a hemoglobinei (*hemoglobinemia*), care disociază imediat în dimeri $\alpha\beta$.

Dimerii liberi străbat filtrul glomerular, fiind resorbiți de celulele epiteliale ale tubilor proximali ai nefronului. În aceste celule epiteliale dimerii liberi vor fi degradați, dar numai în condițiile în care fierul posedă particularitatea de a rămâne depozitat în citoplasma acestor celule sub formă de hemosiderină. Astfel, celulele epiteliale, încărcate cu hemosiderină, în rezultatul descuamării lor în lumenul tubilor proximali, ajung în urina finală – în sedimentul urinar, hemosiderina fiind determinată în urină (*testul de hemosiderină urinară*).

Prin urmare, *hiperbilirubinemia indirectă* şi *urobilinuria* sunt markeri ai hemolizei intracelulare şi celei intravasculare, în timp ce *hemociderinuria* este specifică numai hemolizei intravasculare.

Importanță diagnostică au şi 3 proteine din plasmă, care pot fixa dimerii de Hb:

- *haptoglobina*, ataşată specific pe globină,
- *hemopexina* şi *serumalbumina*, ataşate pe hem.

Haptoglobina este prima proteină, care leagă dimerii $\alpha\beta$. *Hemopexina* captează moleculele libere de methem şi le transportă la ficat, unde vor fi metabolizate. Methemii necaptați de hemopexină sunt preluați de *surumalbumină*, cu care formează complexe met-hem-albumină.

Aşadar, reducerea titrului *haptoglobinei* şi *hemosiderinuria* reprezintă cei mai adevărați indicatori ai hemolizei intravasculare moderate cu apariția în sânge a hemoglobinei *(hemoglobinemiei),* în timp ce *hemoglobinuria* este semnalul unei hemolize intravasculare severe.

Anemii hemolitice prin mecanisme imune

Anemiile hemolitice imune sunt boli, în care se constată anticorpi contra antigenelor, ataşate pe membrana eritrocitelor proprii. Anemii hemolitice imune pot fi: *izoimune şi autoimune.*

Anemia hemolitică izoimună apare ca rezultat al perfuzării eritrocitelor incompatibile, hemoliza acestora fiind determinată de anticorpii recipientului contra antigenelor ataşate pe eritrocitele donatorului.

Boala hemolitică a nou-născutului reprezintă o anemie hemolitică înnăscută, la baza căreia stă conflictul imunologic dintre făt şi mamă, apărut din cauza incompatibilităţii antigenelor eritrocitare ale fătului şi ale mamei.

Etiologia. Factorii principali lezanţi sunt anticorpii antieritrocitari. În eritrocitele omului sunt cunoscute mai mult de 100 de antigene (izoantigene) unite în mai multe grupe.

Deosebim 4 variante de anticorpi (Act) anti-Rh:

a) anticorpi compleţi (aglutinanţi) sunt IgM, care aglutinează eritrocitele în ser fiziologic;

b) anticorpi incompleţi (neaglutinanţi) sunt IgG, care aglutinează eritrocitele în soluţii macromoleculare (coloidale);

c) anticorpi incompleţi evidenţiaţi cu ajutorul testului Coombs după prepararea eritrocitelor cu tripsină;

d) anticorpi incompleţi evidenţiaţi după prepararea eritrocitelor cu papaină.

Patogenia. În majoritatea cazurilor, anicorpii ani-Rh pătrunşi la făt sunt anticorpii incompleţi , determinaţi cu ajutorul testului Coombs direct.

În cazul în care acţiunea anticorpilor antieritrocitari este de scurtă durată, distrugerea eritrocitelor este mediată de sistemul complement cu fragmentarea lor, fagocitarea fragmentelor şi hemoliza lor intracelulară în splină.

Dacă acţiunea anticorpilor antieritrocitari este de lungă durată, anticorpii antieritrocitari incompleţi, ataşaţi pe suprafaţa eritrocitelor, conduc la schimbări severe ale permeabilităţii membranei eritrocitare cu modificarea metabolismului în eritrocite. Are loc inhibiţia sistemelor enzimatice eritrocitare – glucozo-6-fosfatdehidrogenazei şi piruvatkinazei, micşorarea concentraţiei ATP-lui, micşorarea pH-lui mediului intraeritrocitar ca rezultat al acumulării de acid

piruvic, acid lactic etc. Aceste modificări biochimice conduc la mărirea osmolarității intraeritrocitare, tumefierea și liaza intravasculară a eritrocitelor. Se instalează așa-numita formă clinică edemațioasă a boli hemolitice a nou-născutului, caracterizată prin hiperhemoliză intravasculară, hemoglobinemie și hemosideroză în celulele epiteliale ale ficatului și rinichilor.

În patogenia formei adematoase a bolii hemolitice rolul primordial aparține hipersensibilității celulare, determinate de interacțiunea limfocitelor T sensibilizate ale mamei cu alergenele eritrocitare ale fătului. (Vezi și "*Reacții alergice tip IV*", Vol. 1. p. 230)

În boala hemolitică a nou-născutului are loc o intensă hemoliză cu acumularea în sânge a unei mari cantități de bilirubină neconjugată (*fracția indirectă*).

Anemiile hemolitice autoimune

Anemiile hemolitice autoimune reprezintă un grup de afecțiuni, în care elementele figurate din sânge sau din măduva osoasă sunt distruse de anticorpi sau de limfocitele sensibilizate, în urma interacțiunii acestora cu antigenele proprii neschimbate ale organismului.

În patogenia acestor anemii intervine ca element comun existența unui strat de imunoglobulină pe membrana eritrocitului, mai mult decât atât, acest eritrocit poate fi ușor supus complementului activat de complexul imun, conducând la modificarea plasticității, la declanșarea sechestrării și hemolizei intracelulare.

Uneori, hematiile nu sunt antrenate în reacțiile anticorp-antigene străine, însă o moleculă din structura eritrocitului capătă proprietăți antigenice. Acest tip de reacție este numită *autoimună,* iar anticorpii – *autoanticorpi.*

Anemiile hemolitice autoimune dobândite, în conformitate cu principiile imunoserologice, pot fi:

a) anemii autoimune dobândite cu aglutinine incomplete la cald,

b) anemii autoimune dobândite cu hemolizine la cald,

c) anemii autoimune dobândite cu aglutinine complete la rece.

a) Anemii autoimune dobândite cu aglutinine incomplete la cald

Aglutininele incomplete la cald reprezintă cea mai frecventă variantă de anticorpi capabili să declanșeze dezvoltarea anemiilor hemolitice autoimune. Acești anticorpi sunt de clasă IgG, mai rar de clasă IgM și IgA.

Pentru fixarea acestor anticorpi pe membrana eritrocitelor nu este obligatorie prezenţa fracţiilor C_3 şi C_4 ale complementului.

Acţiunea directă a autoanticorpilor asupra structurii membranei eritrocitare conduce la apariţia de perforări în membrană cu tulburări selective a pasajului ionilor de Na^+ şi K^+, iar, ca rezultat, se schimbă forma hematiei, se modifică coraportul dintre volum şi suprafaţa acestora, fapt ce conduce la diminuarea elasticităţii, plasticităţii hematiilor, la reţinerea acestora în splină, declanşarea procesului de fagocitoză şi liza intracelulară.

b) Anemii autoimune dobândite cu hemolizine la cald

Hemolizinele la cald reprezintă imunoglobuline (IgG), care reacţionează cu antigenele la temperatura corpului (37°C).

Hemolizinele la cald produc atât hemoliza eritrocitelor donatorului, cât şi cele ale recipientului (bolnavului).

Reacţia dintre autoantigenele eritrocitare şi hemolizine se soldează cu distrugerea (hemoliza) intravasculară a hematiilor, cu *hemoglobinemie* şi *hemoglobinurie*, cu *hiperbilirubinemie* (fracţia liberă) şi *hemosiderinurie*.

De menţionat că anticorpii (Atc) de tip G sunt evidenţiaţi cu ajutorul testului Coombs direct, care denotă prezenţa pe suprafaţa eritrocitelor a autoanticorpilor antieritrocitari.

Anticorpii aflaţi liber în ser se pot evidenţia cu ajutorul testului Coombs, indirect dupa fixarea anticorpilor pe eritrocitele străine. Aceşti anticorpi sunt activi la temperatura corpului, nu produc direct hemoliza, întrucât nu fixează complementul, fiind numiţi şi anticorpi incompleţi sau blocanţi. Anemiile hemolitice din acest grup pot să însoţească diferite afecţiuni autoimune (de exemplu, colagenozele, periarteriita nodoasă, lupusul eritematos diseminat etc.), diferite forme de cancer, infecţii cronice (bronşiectazii, hepatite cronice) etc.

c) Anemii autoimune dobândite cu aglutinine complete la rece. În funcţie de tipul, specificitatea şi modul de acţiune a autoanticorpilor, care provoacă aceste anemii, deosebim două entităţi: *boala cu aglutinine la rece* şi hemoglobinuria paroxistică *a frigore*.

Boala cu aglutinine la rece este provocată de autoanticorpi de clasă IgM. Anticorpii activi la rece se comportă *in vitro* şi *in vivo* ca aglutinine şi

acționează în limite termice situate sub temperatura corpului (32°C). Ei sunt anticorpi dotați cu proprietatea de a fixa și a activa complementul pe suprafața eritrocitului. Activarea se stopează la etapa C3b, care determină o hemoliză intacelulară prin atașarea și fagocitarea eritrocitelor la nivelul macrofagelor hepatice – celulele Kupffer.

Hemoglobinuria paroxistică a frigore este provocată de auto-Atc bifazici "Donath-Landsteiner ", reprezentând Atc de clasă IgG, care se atașează pe antigenele (Atg) eritrocitare la temperaturi reduse împreună cu complementul. Acesta se activează pe suprafața eritrocitelor până la etapa finală cu formarea componentelor C_5-C_9 , provocând *in vitro și in vivo* hemoliza intravasculară.

d) Sindromul hemolitic în hipersplenomegalie

Sindromul hemolitic este prezent frecvent la bolnavii cu hipersplenomegalie.

Hipersplenismul reprezintă un *sindrom caracterizat patogenetic* prin hiper- și mai ales prin disfuncția splinei. De aceea el nu poate fi considerat ca o entitate nozologică anatomo-clinică.

Noțiunea de hipersplenism este înțeleasă diferit. De exemplu, unii chirurgi consideră că hipersplenismul este sinonim cu *hipertensiunea portală,* argumentând aceasta prin aglomerarea elementelor figurate sanguine în vena portă. Alți cercetători echivalează hipersplenismul cu exagerarea funcției de sechestrare a splinei, excluzând din această noțiune hiperfuncția splenică indusă de tulburările eritropoiezei, precum și citopeniile cauzate de mecanisme imune. Din punct de vedere patogenetic, mai corectă ar fi *concepția integrativă,* care cuprinde atât variantele manifestării clinice, cât și disfuncțiile splenice.

Splina funcționează ca un filtru selectiv, care identifică eritrocitele cu defectele calitative ale maturației, cu eritrocitele alterate în circulație sau îmbătrânite.

În stările patologice funcția de selectare a splinei poate fi perturbată, conducând la pierderea capacității de a recunoaște eritrocitele alterate, sechestrând la nivelul splinei și pe cele normale.

Se știe că eritrocitele încărcate cu anticorpi incompleți nefixatori de complement sunt sechestrate în splină, iar anticorpii fixatori de complement

şi aglutinelele reci favorizează captarea hematiilor în ficat. Microsferocitele sunt reţinute în splină, drepanocitele în ficat, iar liza eritrocitelor cu defecte severe ale membranei are loc întravascular.

Prin urmare, acţiunea splinei asupra eritrocitelor este realizată de funcţiile ei manifestate prin hiper- şi dissplenism. De exemplu, hemoliza exagerată din anemiile hemolitice favorizează înmulţirea şi hiperactivitatea elementelor reticulo-histiocitare care, la rândul lor, promovează selectarea şi sechestrarea eritrocitelor. Alteori, tulburarea primară aparţine mezenchimului splenic, ce sintetizează imunoglobuline şi anticorpi. Aceşti factori acţionează asupra elementelor figurate din circulaţie, pregătind eritrocitele pentru distrucţia prematură.

Astfel de sindroame hemolitice se întâlnesc în splenomegaliile din mieloleucoza cronică, hipertensiunea portală, sarcoidoza splenică etc.

IV. Anemii prin dereglări consecutive pierderilor de eritrocite

Hemoragia reprezintă extravazarea unei cantităţi mari de sânge, apărută în urma lezării integrităţii pereţilor vaselor sanguine şi care se caracterizează, pe de o parte, printr-un complex de reacţii patologice şi prin reacţii compensatorii ale organismului, pe de altă parte.

Cauzele, care pot provoca hemoragia, sunt diverse: a) lezarea integrităţii vaselor sanguine ca rezultat al traumelor, intervenţiilor chirurgicale etc., b) sporirea permeabilităţii vaselor microcirculatorii, de ex., în hipoavitaminoza vitaminei C, boala actinică, c) micşorarea cogulabilităţii sângelui etc.

Patogenia perturbării funcţiilor organismului în hemoragie, mai cu seamă, în cea acută, cuprinde diverse verigi şi factori patogenetici legaţi în lanţ de tip cauză – efect, declanşând o constelaţie de simptome clinice intercalate cu diverse procese patologice şi reacţii compensatorii.

După o hemoragie acută cu pierderi mari de sânge are loc scăderea bruscă a presiunii arteriale – *colapsul*, care, la rândul său, include un şir de procese patologice cu mult mai importate decât pierderea numărului de eritrocite (*anemia*). La început, la fiecare unitate volumetrică de sânge pierdut nu se constată devieri pronunţate în sângele periferic, deoarece, în rezultatul hipovolemiei şi hopoxiei mixte, apărute în hemoragia acută, organismul răspunde cu un şir de reacţii compensatorii.

Compensarea cardiovasculară începe chiar în primele secunde după hemoragie prin includerea reacţiilor compensatorii cardiovasculare, orientate spre intensificarea activităţii cardiace şi schimbarea tonusului şi calibrului arteriolelor. Stimularea activităţii cardiace este declanşată de hipoxia mixtă, care conduce la activarea sistemului simpaticoadrenal, fapt ce determină apariţia tahicardiei, creşterea volumului sistolic şi debitului cardiac. Diminuarea presiunii parţiale a oxigenului în sânge conduce la excitarea centrului respirator, provocând respiraţia profundă şi accelerată. Acumularea în surplus a metaboliţilor vasoactivi, cum ar fi adenozina, prostaciclina, kininele, conduc la dilatarea vaselor microcirculatorii (*arteriolelor*) în organele de importanţă vitală – creier şi cord, astfel mărind în aceste organe afluxul de sânge.

Concomitent, are loc şi constricţia vaselor arteriale din ţesutul celular subcutanat, rinichi, organele cavităţii peritoniale şi muşchi, fapt ce determină o concordanţă adecvată dintre volumul sângelui circulant şi volumul spaţiului arborului vascular, menţinând astfel nivelul necesar al hemodinamicii centrale în faza incipientă a hemoragiei.

Compensare hidrică. Reducerea volumului sângelui circulant conduce la hidropenie, iar aceasta, la rândul său, determină hiperosmoza cu excitarea osmoreceptorilor hipotalamici şi stimularea secreţiei de ADH, urmată de efecte antidiuretice compensatoare, în vederea restabilirii volemiei. Compensarea volemiei poate fi explicată în felul următor.

E ştiut faptul că hormonul antidiuretic (ADH) face economie de H_2O, iar aldosteronul – de Na^+ pentru organism prin mai multe mecanisme:

a) ADH intensifică reabsorbţia H_2O din tubii distali şi colectori prin sporirea permeabilităţii membranei apicale a celulelor tubulare. Mecanismul deplasării apei din lumenul tubilor distali în spaţiul interstiţial se datoreşte acţiunii ADH cu participarea adenilciclazei şi a AMP-ciclic în stimularea sintezei unei proteine responsabile de formarea canalelor pentru apă (*aquaporinei-2*) în membrana apicală a celulelor tubulare.

b) ADH constrictă lumenul arteriolei aferene cu micşorarea filtraţiei glomerulare;

c) De menţionat faptul că hipovolemia determină şi reducerea fluxului arterial renal, urmat de ischemie, care conduce la activarea sistemului renină-angiotenzină-aldosteron, realizând, la rândul său, reabsorbţia activă a ionilor

de Na^+ din urina primară cu instalarea hiperosmolarităţii plasmei, ceea ce, la rândul ei, stimulează secreţia de ADH. Astfel, lanţul patogenetic al compensării hidrice în hemoragia acută (la a 2–3-a zi după hemoragie) se soldează cu restabilirea volumului sângelui circulant, instalându-se o normovolemie oligocitemică.

Compensarea proteică. În faza compensării hidrice volumul sângelui circulant este restabilit pe seama lichidului interstiţial, cantitatea de proteine în sângele periferic fiind diminuată, fapt ce conduce la sporirea proteinsintezei în ficat.

Compensarea medulară. Hipoxia mixtă, apărută în hemoragia acută conduce la stimularea sintezei eritropoietinei, care are loc în diferite celule ale nefronului, în ficat şi splină cu sporirea proliferării şi maturizării celulelor hematopoietice, mai cu seamă, a eritrocitopoiezei.

Anemia posthemoragică acută apare în urma pierderii unei cantităţi mari de sânge, ca rezultat al traumelor, intervenţiilor chirurgicale însoţite de tulburări ale integrităţii pereţilor vaselor sanguine. Se caracterizează printr-un complex interdependent de reacţii patologice şi compensatoare ale organismului.

În primele 24 ore, după o anemie posthemoragică acută, se instalează o *hipovolemie normocitemică,* indicele de culoare şi nivelul hemoglobinei (Hb) într-o unitate volumetrică de sânge fiind în limitele valorilor normale, întrucât se produce o pierdeie proporţională atât a plasmei, cât şi a elementelor figurate ale sângelui.

La a 2–3-a zi după sângerarea acută se constată micşorarea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge, Hb şi a hematocritului (Ht), dar indicele de culoare rămâne neschimbat, deoarece în sângele periferic circulă eritrocitele mature, eliberate din depozite.

La a 4–a zi după sângerarea acută se constată o eritrocitopenie, reducerea nivelului de Hb, hematocritului, indicelui de culoare (mai jos de 0,85) şi eritrocite hipocrome (hipocromia), reflectând prevalarea procesului de proliferare a hematiilor faţă de cel al sintezei hemoglobinei.

La a 6–a zi după sângerare în sângele periferic se constată creşterea numărului de eritrocite policromatofile, reticulocite (*reticulocitoza*), metamielociţi şi leucocite nesegmentate, fapt ce denotă instalarea

compensaţiei medulare. Se presupune că numărul de hematii pierdute poate fi restabilit de măduva osoasă în timp de 30–35 zile.

Principiile patogenetice de corecţie a anemiei posthemoragice acute constă în: a) oprirea sângerării, b) restabilirea volumului sângelui circulant, c) restabilirea masei eritrocitare.

Anemia posthemoragică cronică

Anemia posthemoragică cronică este rezultatul unor sângerări neinsemnate şi repetate. Se atestă în ulceraţii gastrice sau duodenale, într-un şir de afecţiuni ca: polipii intestinali, dismenoree, hemoroizi etc. În aceste situaţii, organismul pierde cantităţi de fier mai mari faţă de cele ce pot fi restabilite cu hrana. La început, anemia este compensată, iar ulterior, dacă ea persistă un timp îndelungat, rezervele de fier în organism sunt epuizate, ceea ce conduce la apariţia anemiei fierodeficitare cu hipocromie şi microcitoză eritrocitară, cu hipoplazia sau aplazia măduvei osoase.

Deficitul de fier contribuie nu numai la dereglarea sintezei hemoglobinei, dar şi la dereglarea sintezei unor fermenţi respiratori, iar, drept consecinţă – la micşorarea formării energiei. În sângele periferic se constată eritrocite cu dimensiuni mici (*microcitoză*). Micşorarea cantităţii de hemoglobină în eritrocite determină apariţia eritrocitelor hipocrome.

Prin urmare, veriga principală în patogenia anemiei posthemoragice cronice e dereglarea sintezei hemoglobinei, apărută ca rezultat al carenţei fierului în organism *(Vezi şi Anemia prin carenţă de fier).*

31.3. Procesele patologice şi schimbările reactive în sistemul leucocitar

Leucocitele sunt elementele figurate ale sângelui implicate în apărarea organismului. La adulţi, numărul normal de leucocite în sângele periferic atinge cifra de 6 000–8 000 leucocite/mm^3, în sângele nou-născuţilor 12 000–20 000 leucocite/mm^3, iar la sugari 9 000–12 000 leucocite/mm^3.

Generalităţi. Din punct de vedere morfofuncţional, leucocitele prezintă o populaţie de celule foarte variată. După morfologia lor leucocitele pot fi divizate în două grupe:

a) leucocitele, a căror citoplasmă conţine granulaţii, sunt denumite *granulocite*, iar acestea după aspectul nucleului – *leucocite nesegmentate* şi *leucocite segmentate;*

b) leucocitele, în citoplasma cărora granulația lipsește, sunt denumite *agranulocite*, iar după aspectul nucleului se mai numesc – *leucocite mononucleare*.

Granulocitele constituie 67,5%, iar agranulocitele – 32,5% din totalul leucocitelor. Leucocitele granulate, după particularitățile granulației, se clasifică în: leucocite *neutrofile (60–62%)*, *eozinofile (2–4%)* și *bazofile (0,5–1%)*.

Leucocitele agranulate, la rândul lor, sunt reprezentate respectiv de limfocite (25–35%) și de monocite (5–7%). Reprezentarea procentuală a tuturor formelor de leucocite poartă denumirea de *formulă leucocitară*.

Granulocitopoieza reprezintă procesul de formare și maturizare a granulocitelor.

Etapele de diferențiere și proliferare a granulocitelor sunt următoarele: celula medulară „stem"———> celula formătoare de colonii a granulocitelor și monocitelor (CFC-GM) ——>celula formătoare de colonii a granulocitelor (CFC-G) ——> mieloblastul.

Maturația granulocitelor: Acest proces începe de la *mieloblast*, traversând prin etapele: promielocit, mielocit, metamielocit, granulocit nesegmentat și granulocit matur cu nucleu segmentat și granulații în citoplasmă.

Reglarea granulocitopoiezei

Granulocitopoieza este efectuată prin mai multe mecanisme:

- **mecanismele umorale locale** desfășurate prin intermediul:

a) granulopoietinei tisulare (cu acțiune similară erotropoietinei);

b) sistemului de factori inhibitori și factori stimulatori.

Factorii inhibitori blochează sinteza AND-lui și mitoza la nivelul mielociților, iar *factorii stimulatori* accelerează eliberarea în circulație a leucocitelor medulare stocate (metamielociților și granulocitelor nesegmentate);

c) sistemului chalon-antichalon. Chalonul blochează atât granulocitopoieza, cât și dezvoltarea altor serii leucocitare, iar antichalonul stimulează specific sinteza AND-ului mielocitar;

- **mecanisme neuroendocrine:** componența mecanismului reglator nervos este reprezentată de centrii simpatici ai granulocitopoiezei din hipotalamus. Gr. Benetato a demonstrat că stimularea acestor centri cu unde ultrascurte conduce la creșterea numărului de leucocite circulante și în același timp stimulează fagocitoza.

Stimularea secreției factorului eliberator (CRF) hipotalamic determină secreția de corticotropină din hipofiza anterioară, care stimulează creșterea secreției de glucocorticoizi. Glucocorticoizii, producând efecte inhibitorii la nivelul măduvei osoase, conduc la apariția eozinopeniei și limfopeniei. Totodată, hipofiza, prin intermediul hormonilor somatotropi și prolactinei, stimulează granulocitopoieza.

Hormonii tiroideni și androgeni la fel stimulează granulocitopoieza.

Splina poate stimula granulocitopoieza (prin secreția factorului stimulator splenic), fiind totodată și locul de distrugere a tuturor elementelor figurate ale sângelui.

Limfocitopoieza e un proces de formare și maturizare a limfocitelor. Acest proces se desfășoară în:

a) măduva roșie a oaselor, unde are loc diferențierea celulelor formatoare de colonii limfocitare (CFC-Li B+T) în limfocite pre-B și apoi în limfocite B;

b) timus, unde limfocitopoieza depinde doar de vitalitatea celulelor stem;

c) ganglionii limfatici și splină, unde limfocitopoieza este antigen determinantă.

Celula medulară pluripotentă este orientată în două direcții: una reprezentată de celula formătoare de colonii mixte (CFC-GEMM) și alta de celula formătoare de colonii limfocitare (CFC-Li T+B).

Limfocitele din sângele periferic provin din maturația acestora fie în timus, fie în alte țesuturi limfatice. Se admit în mod convențional următoarele etape ale maturizării limfocitelor: a) etapa progenitorilor limfocitari, b) precursorilor leucocitari, c) limfocitelor mature, vergine sau de repaus, c) limfocitelor mature activate de antigen și d) etapa diferențierii terminale cu exprimare funcțională a limfocitelor.

Procesul de diferențiere și maturație a limfocitelor B este efectuat în două direcții: o direcție implică transformarea limfocitelor-B în plasmocite cu viață scurtă, ce generează efectori-B. O altă direcție asigură formarea limfocitelor-B cu memorie, care se mențin timp îndelungat în organism.

Populația de celule B în măduva osoasă este considerată ca limfocite B premature. Din măduva osoasă aceste celule migrează în ganglionii limfatici și splină, unde sunt maturizate în limfocite B, care sintetizează IgM și IgD, mai apoi maturizându-se în limfocite B, ce produc IgG și IgA.

S-a demonstrat că limfocitele B au pe suprafața lor receptori (Ig), specifici pentru determinantele antigenice, făcându-le să se deosebească de celelalte celule.

Limfocitele T (timocitele) au 3 stadii de maturizare: 1) timocite timpurii T_0, timocite corticale T_1 și timocite medulare T_2.

O parte din celule formatoare de colonii migrează din măduva osoasă în timus, unde sub acțiunea hormonului timozină se transformă în limfocite T (imunocompetente) – celule recirculatoare. Un număr de celule T, formate în substanța corticală a timusului, migrează din timus.

Limfocitele T (atât corticale, cât și medulare), la contactul cu antigenul, fiind programate pentru a-l recunoaște, se activează și se diferențiază, formând generații de celule cu diverse funcții:

- *limfocite citotoxice (killer)* – recunosc și distrug celulele infectate cu virus;
- *limfocite T_h ajutătoare, reglatoare (helper)* – modulează răspunsul imun, ajutând activarea efectorilor B și T, produc mediatori ai inflamației (interleukine) și factori mitogeni (limfokine);
- *limfocite Tc supresoare* – induc supresia (inhibă răspunsul imun);
- *limfocite T cu memorie*, rămase în ganglionii limfatici și activate, proliferează formarea de limfocite citotoxice -T_k.

În splină și timus există un număr nu prea mare din limfocite T mature, care nu recirculează, fiind responsabile de multiplicarea populației limfocitare T, denumite *limfocite T amplificatoare*.

De menționat că la omul sănătos în sângele periferic se constată 64% din limfocitele T și 36% de limfocite B. Limfocitele au proprietăți foarte specifice caracteristice numai lor. De exemplu, limfocitele se pot transforma: în monocite, celule epitelioide, limfoblaști, fibroblaști, pot deveni celule formatoare de colonii, pot părăși torentul circulator și pot reveni din nou în sânge.

Prin urmare, principalii mediatori ai imunității sunt limfocitele. Aceste celule, dotate cu specificitate funcțională, asigură protecția organismului de numeroși agenți patogeni.

Durata de viață a limfocitelor e foarte variată, de la câteva zile până la 10 ani. Numărul de limfocite în țesuturile organismului e de aproximativ 40 de ori mai mare decât în sângele periferic. Asupra numărului de limfocite o influență deosebită are iradierea. S-a demonstrat că după iradiere numărul de limfocite B poate fi restabilit în câteva luni, în timp ce limfocitele T – doar numai peste 35 ani.

Monocitopoieza e un proces de formare a monocitelor. Sunt celule mononucleare produse în măduva osoasă din celule "stem" specifice, după care trec pentru puțin timp în sânge (12 ore). După aceasta trec în țesuturi, devin funcțional active și se transformă în *macrofage tisulare* cu capacitatea de a fagocita. Monocitele, ca și neutrofilele, sunt repartizate în pool-ul parietal și cel circulant, schimbându-se unul cu altul. De ex., la administrarea epinefrinei are loc redistribuirea celulelor din pool-ul parietal în cel circulant. Macrofagele totdeauna se află în țesuturile și cavitățile organismulu, asigurând "recunoașterea" agenților străini, secretă substanțe biologic active, influențează migrarea neutrofilelor, stimulează proliferarea celulelor mononucleare, iau parte în "prezentarea" antigenelor limfocitelor-T, elimină un șir de mediatori ca: prostaglandine, bradikinină etc.

De menționat că macrofagele în focarul inflamator vin la început ca monocite, iar mai apoi se transformă în celule mari cu capacitatea de a sintetiza astfel de enzime ca: hidrolaze lizozomale, elastaza, colagenaza, plasmina etc. Capacitatea bactericidă a monocitelor e cu mult mai mică decât a macrofagelor.

Trebuie menționat că monocitele și macrofagele sunt stadii funcționale ale aceluiași tip celular din sistemul reticulohistocitar. Monocitele participă la răspunsul imun, în fazele precoce, fiind într-un număr sporit și în unele boli infecțioase ca: malaria, tuberculoza, sifilisul ș.a.

Tulburarea leucocitopoiezei poate fi exprimată prin sporirea sau prin reprimarea leucocitopoiezei.

Leucocitopoieza sporită poate fi indusă atât prin intermediul intensificării procesului de proliferare reactivă temporară cu o producere mărită de leucocite normale, cât și prin hiperplazia tumorală, caracterizată prin creșterea numărului de leucocite patologic modificate.

Sporirea leucopoiezei cu caracter reactiv apare la acțiunea agenților infecțioși, complexului antigen-anticorp, a unor substanțe chimice. Leucocitopoieza poate fi sporită și de surplusul factorilor stimulatori ai leucopoiezei – *leucopoietinelor* (neutrofilo-, limfocito-, monocitopoietinelor), precum și de micșorarea elaborării inhibitorilor acestor factori. În asemenea circumstanțe se constată proliferarea celulelor leucopoietinsensibile ale maduvei osoase cu accelerarea diferențierii lor ulterioare în leucocite mature.

În funcție de acțiunea factorului etiologic, depinde care anume celule ale seriei leucocitare vor fi supuse hiperplaziei.

S-a dovedit că endotoxinele bacteriene ale strepto- și stafilococilor provoacă intensificarea elaborării, mai cu seamă, a neutrofilopoietinelor, ceea ce condiționează hiperplazia celulelor seriei granulocitare cu accelerarea diferențierii predecesorilor granulocitopoiezei, maturizării și ieșirii (*diabazei*) granulocitelor neutrofile din măduva osoasă în sângele periferic.

O modificare asemănătoare a leucopoiezei se constată în intoxicații de origine endogenă cu produsele descompunerii tisulare (de exemplu, în hemoliza acută, hipoxie, infarct miocardic, tumori maligne etc.).

Pentru maladiile cu caracter alergic e caracteristică intensificarea producerii granulocitelor eozinofile şi accelerarea diabazei acestora din măduva osoasă în sânge. Aceste modificări pot fi explicate prin capacitatea limfocitelor (dupa stimularea antigenică) de a elimina în surplus factorii stimulenţi ai eozinofilocitopoiezei cu sporirea formării de granulocite eozinofile.

Se presupune că sub acţiunea unor virusuri şi a microorganismelor se poate amplifica elaborarea stimulenţilor limfocitopoiezei, concomitent cu micşorarea de inhibitori specifici ai proliferării limfocitelor. În afară de aceasta, are importanţă histamina şi alte substanţe biologic active, care sunt eliberate în reacţiile antigen-anticorp, stimulând ieşirea granulocitelor eozinofile din măduva oaselor în sânge.

Asemănător e şi mecanismul de sporire a monocitopoiezei sub acţiunea monocitopoietinelor, formarea cărora e stimulată de viruşi, microorganisme, protozoare etc.

Sporirea leucocitopoiezei cu caracter reactiv sau de origine tumorală conduce la apariţia *modificărilor calitative* şi *cantitative* ale leucocitelor din sângele periferic.

31.3.1. Modificările calitative ale leucocitelor

În sângele periferic se pot constata următoarele modificări calitative:

- *prezenţa în sângele periferic a celulelor imature* din etapele de diferenţiere şi proliferare, care în normă nu le depistăm în frotiul sanguin, de exemplu, mieloblaşti, promielociţi, mielociţi, limfoblaşti, monocitoblaşti şi alte forme intermediare ale procesului de maturizare;

- *vacuolezarea citoplasmei* şi (mai rar) a nucleului leucocitelor neutrofile – semn caracteristic al degenerării severe a celulei, ce apare în septicemie, boala actinică, abcese etc.;

- *granulaţia toxică a neutrofilelor*, determinată de coagularea proteinelor leucocitare şi constatată în frotiul sanguin în caz de infecţii şi intoxicaţii;

- *apariţia de neutrofile gigante* cu nuclee hipersegmentate prezintă la fel un semn caracteristic al procesului degenerativ depistat în frotiul sanguin în anemia pernicioasă, boala actinică etc.;

- *hipocromatoză* – pierderea capacităţii nucleelor de a se colora normal;

- *prezenţa neutrofilelor lipsite de filamente intersegmentare* şi cu nuclee picnotice;

- *prezenţa neutrofilelor cu picnoză accentuată a nucleelor* – semn degenarativ, caracterizat prin condensarea structurii cromatinei nucleelor şi prin micşorarea în dimensiune a substanţei nucleare sau chiar a celulei;

- *prezența neutrofilelor cu granulație bazofilă în citoplasmă;*

- *anizocitoza leucocitară* caracteristică, mai cu seamă, pentru neutrofile şi depistate în frotiul sanguin în toxicoza gravă, septicemie, tuberculoză, anemia pernicioasă etc.

Se mai pot depista în frotiul sanguin şi diverse anomalii constituționale leucocitare:

- *anomalia Alder*, caracterizată prin prezența de granulații azurofile mari şi numeroase în neutrofile, în eozinofile şi bazofile;

- *anomalia nucleară "Pelgher"*, caracterizată prin prezența de neutrofile adulte, dar nesegmentate, nucleul având forma de bob, elips, haltere etc. O astfel de hiposegmentare rezultă ca urmare a unui defect genetic enzimatic, responsabil de desfăşurarea normală a diferențierii nucleului leucocitar;

- *prezența aşa-numitului fenomen LE (cells)*, care include *a) corpii hematoxilinici, b) aşa-numitele "rozete" şi c) celule-LE.*

- *Celulele-LE* nu sunt altceva decât un fagocit, mai frecvent neutrofil, mai rar eozinofil sau monocit, iar uneori un macrofag de natură limfocitară, ce conține un corp hemotoxilinic omogen.

- *Corpii hematoxilinici* reprezintă o formațiune nucleară rotundă, având dimensiunea unui leucocit cu consistență omogenă.

- *Aşa-numita "rozetă"* reprezintă un cerc format din leucocite, ataşat pe corpul hematoxilinic. Toate acestea sunt semne caracteristice pentru unele afecțiuni de origine autoimună (lupusul erythematos, sclerodermia, dermatomiozitele, artritele reumatoide, hepatitele agresive, ciroza etc.).

31.3.2. Modificările cantitative ale leucocitelor

Modificările cantitative ale leucocitelor sunt exprimate prin *leucocitoze şi leucopenii.*

31.3.2.1. Leucocitozele

Leucocitozele reprezintă creşterea numărului de leucocite într-o unitate volumetrică de sânge peste limita maximă normală (9.000 leucocite/mm^3).

Leucocitoza apare ca o reacție temporară a sistemului hematopoietic la acțiunea diverşilor factori etiologici: fizici, chimici, biologici. Deosebim leococitoze fiziologice şi patologice.

Leucocitozele fiziologice se constată în condiţii fiziologice, de exemplu, la nou-născuţi, gravide, după un efort fizic mare etc.

Leucocitozele patologice pot fi de origine *infecţioasă* (de exemplu, apărută în meningită, scarlatină, pneumonie etc.), *inflamatorie* – în diverse boli inflamatorii, *toxică exogenă* – în intoxicaţii cu benzol, anilină, *toxică endogenă* – în uremie, coma diabetică etc., *posthemoragică* – apărută după sângerările acute.

Patogenia. Leucocitoza se poate instala prin următoarele mecanisme:

a) leucocitoza prin intensificarea leucocitopoiezei cu ieşirea leucocitelor în patul vascular, ca rezultat al activării granulopoietinei tisulare, factorilor inductori, care ar accelera eliberarea în circulaţie a leucocitelor medulare sau ca urmare a diminuării sintezei unor factori inhibitori, care ar bloca mitozele la nivelul mielociţilor. În aceste situaţii are loc creşterea atât a numărului de celule proliferative, cât şi a numărului de celule diferenţiate, leucocitoză fiind numită *leucocitoză regeneratorie sau absolută.*

b) leucocitoza prin activarea blastomatoasă a leucopoiezei se instalează, în cazul în care are loc acţiunea factorilor cancerigeni cu declanşarea leucozei, leucocitoza fiind doar ca o urmare a creşterii atât a numărului de leucocite, care se multiplică normal, cât şi a celor blaste cu ieşirea lor din măduva osoasă în sângele periferic.

c) leucocitoza prin redistribuirea leucocitelor în patul vascular are un caracter temporar şi nu este însoţită de intensificarea leucopoiezei şi de mărirea numărului de leucocite tinere. Se atestă creşterea numărului de leucocite local, de exemplu, în vasele microcirculatorii ale plămânilor, intestinului, ficatului, în caz de şoc traumatic şi anafilactic.

d) leucocitoza prin hemoconcentraţie reprezintă o consecinţă a deshidratării organismului, de exemplu, în diaree, vomă incoercibilă, poliurie etc.

În funcţie de faptul pe seama căror leucocite are loc creşterea preponderentă a numărului acestora, se disting: leucocitoze neutrofile, eozinofile, bazofile, limfocitoze şi monocitoza (*fig. 31.19*).

Leucocitozele neutrofile (neutrofilia) – creşterea numărului de neutrofile în sângele periferic în cifre absolute peste limita valorilor normale (6000 – 6500 leucocite/mm^3), atestând în hemogramă peste 65% din numărul total al leucocitelor.

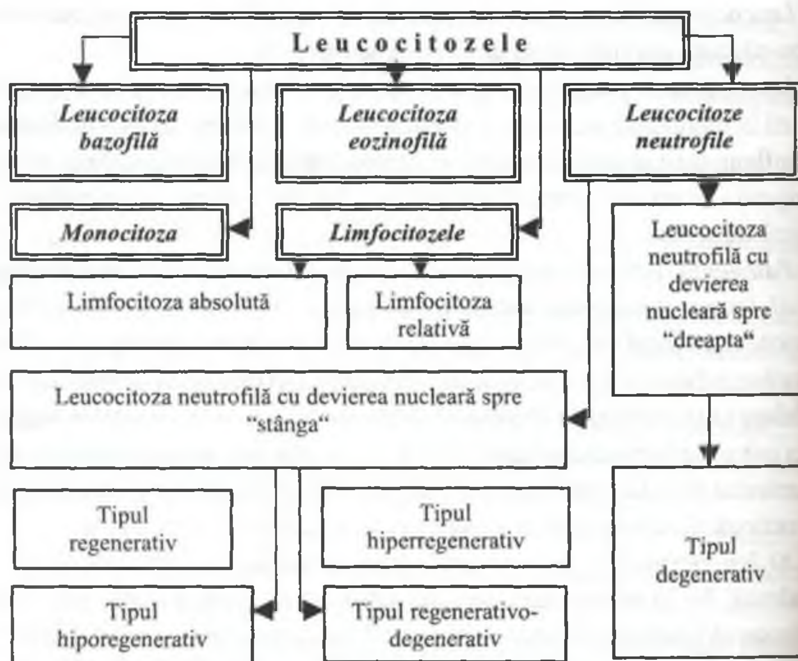


Fig. 31.19. Clasificarea leucocitozelor.

Neutrofilia se constată în: intoxicații de origine endogenă, procese inflamatorii acute, hipoxie, infarct miocardic, pneumonie, scarlatină, difterie etc.

Mecanismul de producere a neutrofiliei se explică prin acțiunea diverşilor factori etiologici, care provoacă intensificarea sintezei leucopoietinelor, iar ca urmare rezultă hiperplazia reactivă a celulelor seriei granulocitare cu accelerarea proceselor de diferențiere şi maturizare a celulelor granulocitare şi ieşirea, mai cu seamă, a granulocitelor neutrofile din depozitele osomedulare în sângele periferic. Proliferarea intensă conduce la mărirea numărului de metamielociți şi neutrofile nesegmentate în sângele periferic. În legătură cu aceasta, o deosebită importanță au aşa-numitele devieri nucleare "spre stânga" şi "spre dreapta", caracteristice leucocitozei neutrofile.

Creşterea numărului de neutrofile intermediare imature (a mielociților, metamielociților şi neutrofilelor nesegmentate) în sângele periferic e

considerată ca o deviere nucleară "spre stânga" şi invers, mărirea numărului de neutrofile segmentate şi celor polisegmentate poartă denumirea de deviere nucleară "spre dreapta".

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară "spre stânga" moderată tip hiporegenerativ se caracterizează print-o neutrofilie moderată (9000–10000 leucocite/mm^3), concomitent cu creşterea în formula leucocitară a neutrofilelor nesegmentate (peste 5–6%). Se atestă, de exemplu, în inflamaţie.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară "spre stânga" pronunţată tip regenerativ se caracterizează printr-o neutrofilie pronunţată (13 000 – 15 000 leucocite/mm^3), prin creşterea în formula leucocitară a neutrofilelor nesegmentate (peste 6 – 8%) şi a metamielociţilor (peste 2–4%). Se constată în procese purulente.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară "spre stânga" foarte pronunţată tip hiperregenerativ se caracterizează prin creşterea exagerată a numărului total de leucocite (30000–40000 leucocite/mm^3). În formula leucocitară se constată neutrofile nesegmentate (peste 6–8%), metamielociţi (peste 2– 4%) şi 2% de mielociţi; mai mult ca atât, în frotiul sanguin se observă granulaţia toxică a citoplasmei neutrofilelor. O astfel de leucocitoză poartă denumirea de *reacţie leucemoidă a rândului mieloid.*

Reacţiile leucemoide sunt caracterizate atât prin creşterea considerabilă a numărului total de leucocite, cât şi prin creşterea numărului de neutrofile intermediare imature (promielociţilor, mielociţilor), asemănătoare cu cele apărute în leucoze, dar care dispar din sânge la înlăturarea factorului etiologic.

Etiologia. Reacţia leucemoidă a rândului mielod apare la acţiunea virusurilor, microorganismelor, substanţelor biologic active, eliberate în reacţiile imune sau alergice. Mai frecvent se poate instala în bolile infecţioase şi parazitare, septicemie, reumatism, intoxicaţii severe, reprezentând doar un simptom hematologic al acestor afecţiuni.

Mecanismul de producere poate fi explicat prin apariţia unui focar de hiperplazie reactivă în ţesutul leucopoietic cu stimularea leucocitopoiezei fie prin intermediul stimulării sintezei leucopoietinei, fie prin intermediul micşorării nivelului de factori inhibitori ai proliferării.

Se disting mai multe tipuri de reacţii leucemoide. Reacţia leucemoidă a rândului granulocitar se întâlneşte mai frecvent în septicemie, tuberculoză, scarlatină, difterie, pneumonie, procese purulente, colagenoze etc.

După tipul de celule, ce invadează sângele periferic, se disting reacţii leucemoide promielocitare, mielocitare şi limfocitare. Uneori în sângele periferic se observă şi mieloblaşti.

Reacţia leucemoidă tip eozinofil se constată în bolile alergice, în ascaridoză, psoriază, bolile imune şi autoimune – situaţii în care în sângele periferic se constată cantităţi mari de histamină, substanţe biologic active, ceea ce conduce la amplificarea elaborării stimulenţilor eozinofilopoiezei.

Reacţia leucemoidă tip monocitar se observă în bolile cronice: tuberculoză, sifilis, pielonefrită etc.

Reacţia leucemoidă tip limfocitar se atestă în mononucleoza infecţioasă, hepatita cronică agresivă, colagenoze.

De menţionat faptul că reacţiile leucemoide nu sunt supuse unui tratament special, întrucât modificările apărute în sistemul hematopoietic dispar îndată după tratamentul bolii respective.

Leucocitoza neutrofilă cu devierea nucleară "spre stânga" tip regenerativ-degenerativ se caracterizează prin creşterea moderată a numărului de neutrofile nesegmentate, metamielociţilor şi prezenţa mielociţilor. Numărul total de leucocite este mărit, iar numărul de neutrofile mature – diminuat. În frotiul sanguin se atestă neutrofile cu picnoză a nucleelor, vacoalizarea citoplasmei, granulaţia toxică. O astfel de leucocitoză se constată în intoxicaţii severe.

Leucocitoza neutrofilă cu devierea nucleară "spre dreapta" tip degenerativ se caracterizează prin lipsa sau reducerea considerabilă a neutrofilelor tinere (metamielociţilor şi neutrofilelor nesegmentate), asociată cu prezenţa în frotiul sanguin a neutrofilelor gigante. În neutrofile se constată vacuolizarea citoplasmei şi hipersegmentarea nucleelor (5–6 şi mai multe segmente), ceea ce denotă suprimarea activităţii măduvei osoase, fiind totodată şi un semn hematologic caracteristic pentru anemia pernicioasă, boala actinică şi pentru alte afecţiuni cu caracter degenerativ.

Prin urmare, leucocitozele neutrofile reflectă originea microbiană a alteraţiei, iar în intoxicaţii grave denotă gradul distructiv al procesului patologic respectiv.

Leucocitoza eozinofilă (eozinofilia) reprezintă o creştere a numărului de eozinofile peste 700 eozinofile/mm^3.

Eozinofilia este o reacţie specifică a organismului la pătrunderea proteinelor heterogene, limitând leziunile de complexele imune. De exemplu, histaminaza eliberată din eozinofil inhibă histamina, fosfolipaza D inhibă factorul trombocitactivator, arilsulfataza B inhibă substanţa de acţiune lentă a anafilaxiei.

Factorii cei mai activi chimiotaxici pentru eozinofil sunt complexele antigen-anticorp. Acţiunea chimiotactică o au şi enzimele proteolitice, fibrina şi histamina. Eozinofilele acţionează la fel ca şi neutrofilele la stimularea chimiotactică produsă de C5, C6, C7, precum şi de IgG_1.

Prin urmare, eozinofilia denotă o hiperreactivitate alergică, fiind atestată, de regulă, în boli alergice, infestări parazitare, dermatoze, astm bronşic, urticarie, colagenoze, insuficienţa suprarenalelor, infarct miocardic (perioada de însănătoşire), alergia alimentară, leucoza mieloidă cronică, la administrarea de antibiotice, sulfanilamide etc.

Leucocitoza bazofilă (bazofilia) reprezintă creşterea numărului de bazofile din sânge peste 150 bazofile/mm^3. Bazofilia însoţeşte, de obicei nivelurile crescute de IgE; se întâlneşte în leucoza mieloidă cronică, policitemie, anemia pernicioasă, hipotireoză, diabet zaharat, hepatita acută (perioada icterică) etc.

Scăderea numărului de bazofile în sângele periferic se observă în stările de stres, hipertiroide, la administrarea de corticosteroizi.

Limfocitoza reprezintă creşterea numărului de limfocite peste limitele valorilor maxime – 3 200 limfocite/mm^3, fiind denumită şi limfocitoză absolută.

Limfocitoza absolută primară cu valori maxime ale numărului de limfocite este întâlnită constant în leziunile neoplazice ale seriei limfoide – leucoza limfoidă cronică, limfoamele nonHodgkiniene şi Hodgkiniene, în care alături de modificările numerice ale limfocitelor se constată şi atipismul celular al acestora.

Limfocitoza absolută secundară (reactivă) se poate constata în infecţiile virale (de ex., în mononucleoza infecţioasă, tusea convulsivă), în care limfocitoza este asociată cu monocitoza. O limfocitoză reactivă moderată se observă şi în alte boli infecţioase acute (de ex., în parotidita epidemică, varicelă, rubeolă,

rujeolă etc.), în bolile infecţioase cronice (tuberculoză, toxoplasmoză, bruceloză sifilis, etc.), în unele tulburări de metabolism (rahitism, hipertiroidie).

Limfocitoza relativă sau *falsă* o numim în cazul în care numărul total de leucocite este micşorat sub valorile normale, în timp ce valoarea procentuală a limfocitelor în formula leucocitară creşte pe seama micşorării valorii procentuale, a altor leucocite, de exemplu, a neutrofilelor. Numărul absolut de limfocite nu depăşeşte 3000 limfocite/mm^3.

Limfocitoza relativă se constată în afecţiunile însoţite de neutropenie, agranulocitoză, în bolile virotice, febra tifoidă ş.a., reflectând o suprimare a granulocitopoiezei.

Monocitoza reprezintă creşterea numărului absolut de monocite peste 800/mm^3.

Monocitoza este întâlnită frecvent în diverse neoplazii specifice (leucemiile monocitare şi mielomonocitare), în bolile mieloproliferative cronice (trombocitemia esenţială, policitemia vera, metaplazia mieloidă etc.).

Monocitoza, de regulă, reflectă diferitele mecanisme, prin care poate fi stimulată producţia medulară de monocite. De ex., endotoxinele, antigenele tumorale şi complexe imune pot stimula limfocitele T şi/sau macrofagele cu producerea de factori stimulatori de colonii (FSC), care favorizează diferenţierea monocitelor din precursorii medulari. Un astfel de mecanism explică monocitoza, care se asociază cu bolile infecţioase.

Dintre bolile infecţioase, în care se constată monocitoză, sunt infecţiile granulomatoase (tuberculoza şi histoplasmoza), listerioza, febra tifoidă şi paratifoidă, luesul, infecţiile cu fungi şi protozoare etc., în care monocitele sunt implicate în procesul de fagocitoză.

O monocitoză moderată se constată la pacienţii cu lupus eritematos diseminat, precum şi în unele boli ale tractului gastrointestinal şi ficatului (colita ulceroasă, enterita regională, colita granulomatoasă, ciroză etc.).

Monocitoza poate fi întâlnită şi în convalescenţa infecţiilor acute, în neutropeniile cronice, fiind interpretată ca un semn de vindecare, de exemplu, în agranulocitoză. Se constată monocitoza şi în anemiile hemolitice autoimune, în care eritrocitele învelite cu anticorpi sunt distruse de macrofagele splenice, în sânge fiind observate monocite cu eritrofagocitoză.

31.3.2.2. Leucopeniile

Leucocitopenia reprezintă micşorarea numărului de leucocite mai jos de valorile minime normale 3000 – 4 000 leucocite/mm^3 sânge.

Leucocitopoieza poate fi reprimată din cauza sintezei insuficiente a leucopoietinei sau din cauza carenţei de factori plastici, necesari leucocitopoiezei (carenţa proteică, insuficienţa cianocobalaminei şi acidului folic etc.). Reprimarea leucocitopoiezei se observă la acţiunea radiaţiei ionizante, în metastaze tumorale, în alergia medicamentoasă etc.

Reprimarea leucopoiezei, ca şi intensificarea ei, în anumite condiţii poate cuprinde toate seriile de leucocite, sau, selectiv, una din aceste serii. De exemplu, sub acţiunea radiaţiei ionizante are loc distrugerea tuturor leucocitelor din ţesutul hematopoietic, în timp ce la administrarea îndelungată a unor preparate medicamentoase, mai cu seamă, din grupul acidului salicilic (brufen, ibobrufen, amidopirină etc.), agranulocitoza apare ca rezultat al lezării selective a seriei granulocitare.

Cea mai frecventă e *neutropenia* – micşorarea numărului absolut de neutrofile în sângele periferic mai jos de 2000 neutrofile/mm^3 sânge. În cazul în care această diminuare atinge cifrele 200–300/mm^3, concomitent cu lipsa eozimofilelor şi bazofilelor, e vorba de o instalare a *agranulocitozei*.

Neutropeniile pot surveni ca rezultat al:

a) reprimării granulocitopoiezei,

b) lizei neutrofilelor în patul vascular şi

c) redistribuţiei neutrofilelor în diferite sectoare ale organismului cu stocarea lor în depozite.

Neutropenia cauzată de reprimarea granulopoiezei.

Declanşarea acestei neutropenii este legată de tulburarea proliferării, diferenţierii şi maturizării celulelor "stem". Poate apărea în cancer cu metastaze în măduva osoasă sau la acţiunea mielotoxică a unor agenţi fizici, chimici (de exemplu, doze mari de radiaţii ionizante, benzenul şi citostaticele produc hipo- sau aplazie medulară). Neutropeniile condiţionate de reprimarea granulopoiezei se constată şi în intoxicaţii cu arsenic, mercur, aur etc.

În unele circumstanţe, neutropenia este cauzată de carenţa unor factori necesari proceselor de proliferare şi diferenţiere (de exemplu, carenţa de

proteine, acizi aminați, vitamina B_{12}, acidul folic etc.). În cazurile grave (de ex., în anemia aplastică), neutropenia se poate asocia cu trombocitopenie și eritrocitopenie severă.

Neutropenia condiționată de liza neutrofilelor poate fi constatată în diferite afecțiuni însoțite de hiperslenism (de ex., în ciroza ficatului, anemii hemolitice intracelulare), la acțiunea unor factori toxici infecțioși, la acțiunea complexelor imune, anticorpilor antileucocitari etc.

Neutropenia de redistribuire se poate atesta în șocul traumatic, fiind temporară și ușor se poate schimba cu leucocitoza.

Eozinopenia – micșorarea numărului absolut de eozinofile în sângele periferic mai jos de valorile minime 80–100/mm^3. Eozinopenia poate fi constatată în stările de hiperactivitate adrenocorticosteroidă din timpul intervențiilor operatorii, traumatismelor, eforturilor fizice mari, precum și după administrarea îndelungată a glucocorticoizilor, care au capacitatea de a inhiba maturizarea eozinofilelor în măduva osoasă. Micșorarea numărului de eozinofile în sângele periferic se întâlnește și în perioada precoce a bolilor infecțioase, în procesele inflamatoare, în pneumonia acută, infarct miocardic etc. În asemenea circumstanțe, restabilirea numărului de eozinofile denotă apariția perioadei reconvalescente a bolii și începutul însănătoșirii.

Agranulocitoza reprezintă un sindrom hematologic caracterizat prin micșorarea considerabilă sau lipsa leucocitelor granulate în sângele periferic.

Poate fi primară, de exemplu, în anemia aplasică sau poate apărea secundar la acțiunea mielotoxică a unor preparate medicamentoase – citostaticele și antibioticele, care oprimă activitatea proliferativă în seria granulocitară cu apariția unei granulocitopenii grave, uneori asociate cu trombocitopenie și anemie. În apariția agranulocitozei pot interveni și unele mecanisme imune cu formarea de anticorpi antileucocitari (aglutinine, lizine). Unele medicamente formează complexe antigen-anticorp pe membrana leucocitelor cu distrugerea acestora.

Monocitopenia – reprezintă micșorarea numărului de monocite mai jos de valorile minime 270 monocite/mm^3 sânge. Monocite <150/mm^3 sânge se întâlnesc în aplazia medulară, în unele leucemii, precum și la pacienții tratați cu glucocorticoizi. Monocitopenia contribuie la sporirea sensibilității organismului față de infecțiile cu fungi, mycobacterii și unele microorganisme

(față de care monocitele au rol de protecție), reprezentând o diminuare a răspunsului monocitar.

31.3.2.3. Hemoblastozele

Hemoblastozele reprezintă un grup de tumori apărute din celulele hematopoietice.

La baza apariției hemoblastozelor stă tulburarea maturizării leucocitelor provocată de blocarea diferențierii acestora.

Tulburarea maturizării cu sporirea leucocitopoiezei de origine tumorală are loc sub acțiunea factorilor cancerigeni, care pot provoca dereglări severe în procesul de multiplicare și diferențiere a celulelor hematopoietice, conducând la o înmulțire nelimitată a celulelor atipice cu capacitatea redusă de maturizare. Ieșirea leucocitelor imature din măduva osoasă în sângele periferic se explică prin modificarea permeabilității barierei osomedulare.

Hemoblastozele, în care măduva osoasă pretutindeni e invadată cu celule tumorale provenite din țesutul hematopoietic și care determină lezarea difuză a măduvei osoase, sunt denumite *l e u c o z e*.

31.3.2.4. Leucozele

Leucozele reprezintă afecțiuni de origine tumorală generalizată a sistemului hematopoietic, având în calitate de manifestări proliferarea abundentă a țesutului hematopoietic (*hiperplazie*), pierderea capacității de diferențiere, maturizare a celulelor hematopoietice (*analazie*) și invadarea organelor nehematopoietice cu celule tumorale (*metaplazie*).

În sursele literare s-a înrădăcinat termenul învechit – *leucemie,* considerat ca sinonim al leucozei, având la bază doar invadarea sângelui cu leucocite blastomatoase. Utilizarea acestui termen, după părerea lui A. Vorobiov, este incorectă, întrucât la leucoze aparțin și tumorile constituite nu numai din leucocite, dar și din eritrocariocite, megacariocite, mai mult decât atât, invadarea sângelui periferic cu leucocite nu este un criteriu obligator în leucoze.

Etiologia leucozelor, ca și a altor tumori, este multilateral studiată, dar nu e stabilită definitiv.

Actualmente există mai multe teorii referitoare la apariția leucozelor.

Rolul radiației ionizante. În condiții experimentale, pe animale de laborator se poate provoca leucoza prin intermediul radiației ionizante. Sunt date, care demonstrează creșterea numărului de bolnavi cu leucoză după tratamentul efectuat cu raze Roentgen și cu izotopi radioactivi, considerați ca agenți leucemogeni.

S-a dovedit la fel că radiația ionizantă posedă o acțiune lezantă specifică asupra cromozomilor din celulele tumorale.

Rolul factorilor chimici. În experiment s-a demonstrat posibilitatea de a provoca leucoza la animale prin administrarea unor substanțe cancerigene, cum sunt: metilcolantrenul și dimetilbenzantracenul. Se poate stimula leucozogeneza cu metaboliții triptofanului și tirozinei. S-a demonstrat că leucoza poate apărea mai frecvent la lucrătorii care au contact direct cu benzolul și alți solvenți organici etc.

Rolul virusurilor. Există date experimentale convingătoare, ce dovedesc originea virotică în apariția leucozelor. În urma cercetărilor științifice experimentale, au fost descoperiți virușii *oncogeni* – gene, care, instalându-se în genom, pot influența proliferarea incontinuă a celulei.

Originea virotică a leucozelor la oameni actualmente se pune în discuție, deși este constatată originea virotica a limfomului Burkitt (virusul Epstain Barr, ce conține ADN). La oamenii bolnavi de unele forme de leucoza s-a evidențiat în celulele leucemice enzima transcriptaza inversă (ADN -polimeraza ARN dependentă) – indicele indirect, ce argumentează postulatul că leucoza poate fi provocată de virusul oncogen, care conține ARN.

Totodată. a fost dovedit faptul că proliferarea sporită a celulelor limfoide în limfomul Burkitt este determinată de mutabilitatea majorată a celulelor cu apariția de mutații specifice, aceasta demonstrând originea mutațională, dar nu infecțioasă a acestei tumori.

Rolul eredității. În apariția leucozei pot avea importanță și particularitățile ereditare ale hematopoiezei. De exemplu, sunt constatate cazuri de apariție a leucozei în familiile unde s-au mai înregistrat îmbolnăviri cu asemenea forme de leucoze.

S-a constatat o frecvență de îmbolnăviri de leucoză cu mult mai mare la bolnavii cu anomalii cromozomiale (boala Down, sindromul Klinefelter, Turner), la bolnavii cu defecte ereditare ale sistemului imun etc.

A. Vorobiov, analizând rolul factorilor etiologici în apariția leucozelor, trage concluzia că orice formă concretă de leucoză poate fi condiționată fie de factorii exogeni, fie de predispoziția endogenă, sau de combinarea acestor factori. Mai mult decât atât, acești factori de sine stătător nu provoacă leucoza, ci determină mutabilitatea sporită a celulelor, conducând la producerea de mutații specifice și formarea de noi clone mutante.

Patogenia leucozelor include elucidarea următoarelor fenomene și procese patologice:

A. Atipismul tumoral;

B. Originea clonală în producerea leucozelor;

C. Progresia tumorală a leucozelor.

A. Atipismul tumoral. Prima particularitate în patogenia leucozelor e transformarea programei genetice normale a celulei în programa atipismului tumoral, determinat de schimbarile aparute în genom sub acțiunea factorilor cancerigeni. În leucoze, celulele normale din țesutul hematopoietic sunt înlocuite cu celule leucozice. Aceste celule sunt doar numai asemănătoare celor normale, având structură cromozomială modificată, ceea ce le conferă capacități maligne.

Particularitățile esențiale ale atipismului tumoral includ: *atipismul de creștere, structural, biochimic, funcțional etc.*

Atipismul de creștere se caracterizează prin faptul că în măduva osoasă se produce o "întinerire" patologică a celulelor hematopoietice, cauzată de o creștere difuză a numărului de celule blaste leucozice atipice, alături de cele normale. Celulele atipice blaste în leucoze sunt doar numai asemănătoare celor normale. Ele se deosebesc printr-o activitate proliferativă foarte mare, concomitent cu reprimarea sau chiar blocarea procesului de maturizare.

Măduva osoasă examinată prin puncție demonstrează că peste 20% din celulele medulare sunt celule leucemice „blastice". În ele se constată o disociere dintre maturizarea nucleului și organitelor citoplasmatice. Se atestă prezența de corpusculi Auer, o bazofilie pronunțată a citoplasmei, o intensă granulație azurofilă, în timp ce diferențierea granulelor secundare este tulburată.

Sângele periferic se caracterizează printr-un complex de modificări:

1. Invadarea cu celule blaste ale sângelui periferic, apărută ca rezultat al sporirii proliferării celulelor atipice leucozice. Este sporită diabaza (eliminarea celulelor din măduva osoasă), ca rezultat al permeabilității mărite a barierei histohematice.

Apariția celulelor leucemice (blaste) în sângele periferic denotă cu certitudine instalarea leucozei, iar în cazul în care are loc invadarea sângelui cu celule blaste se reflectă instalarea formei acute a leucozei.

În funcție de numărul total de leucocite, precum și de numărul de celule blaste în sângele periferic, deosebim următoarele forme de leucoze:

– *leucoza leucemică*, caracterizată prin mărirea numărului de leucocite peste 100.000/mm^3, asociat cu un *număr foarte mare de celule blaste* în sângele periferic;

– *leucoza subleucemică*, caracterizată prin mărirea numărului de leucocite până la 80.000/mm^3, asociat cu un *număr mare de celule blaste* în sângele periferic;

– *leucoza leucocitopenică*, caracterizată prin reducerea numărului de leucocite mai jos de 5000/mm^3 , asociat cu *prezenţa de celule blaste* în sângele periferic;

– *leucoza aleucemică,* caracterizată prin numărul normal de leucocite – 5 000 – 6 000/ mm^3 , în care nu se depistează celule blaste în sângele periferic, în schimb, se măreşte numărul de leucocite atipice şi de celule blaste în măduva osoasă.

2. *Apariţia aşa-numitului "Hiatus leucemicus"* – simptom hematologic în leucoza mieloblastă acută, caracterizat prin invadarea sângelui periferic cu celule blaste alături de celule mature, iar cele intermediare lipsesc (de exemplu, sunt prezenţi mieloblaştii şi neutrofilele segmentate, iar promielociţii şi mielociţii lipsesc), fapt ce denotă tulburarea diferenţierii celulelor leucozice cu blocarea maturaţiei acestora.

3. *Apariţia aşa-numitei asociaţii eozino-bazofile* – simptom hematologic în leucoza mieloidă cronică, caracterizat prin creşterea concomitentă a numărului de leucocite eozinofile şi bazofile în sângele periferic, fapt ce denotă maturizarea şi diferenţierea celulelor atipice blaste ale seriei mieloide angajate în direcţia eozinofilelor şi bazofilelor.

4. *Apariţia aşa-numitelor amprente Botkin-Gumprecht* – pete specifice (rămăşiţă nucleară de cromatină), apărute în frotiile sanguine la bolnavii cu leucoza limfoidă cronică drept rezultat al labilităţiei sporite a membranei nucleelor celulelor limfoblaste la acţiunea factorilor mecanici.

5. *Apariţia granulaţiei azurofile şi corpusculilor Auer* – granulaţii azurofile mari şi numeroase în citoplasma neutrofilelor şi formaţiuni, având formă de bastonaşe asemănătoare cu cristalele. Reprezintă un simptom hematologic caracteristic al leucozei acute mieloblaste.

Atipismul structural prevede, pe de o parte, schimbările ce au loc la nivelul celulei – forma celulei, mărimea ei şi a nucleului, coraportul dintre mărimea nucleului şi cea a citoplasmei (*atipism celular*), pe de altă parte, schimbările coraportului cantitativ, deci a numărului de celule leucozice şi alte celule hematopoietice existente în leucoza respectivă (*atipism tisular*).

De exemplu, în leucoza acută mieloblastă se pot determina 3 populații patologice de neutrofile circulante:

- neutrofile, care conțin numai granulație azurofilă, dar nu se formează granulația specifică secundară;

- neutrofile, care conțin numai granulație specifică secundară, dar nu se formează cea azurofilă;

- neutrofile cu granulație specifică secundară şi cea azurofilă, dar această granulaţie nu conţine peroxidază.

Toate acestea confirmă faptul că în leucoza acută mieloblastă are loc tulburarea diferențierii normale a neutrofilelor.

Atipismul structural poate fi determinat de schimbările apărute la nivelul genomului cu dereglări ale sintezei acizilor nucleici, proteinelor, lipidelor şi altor constituienți necesari în procesele plastice. De exemplu, în mieloblaşti (până la terminarea fazei S a ciclului mitotic) este întreruptă sinteza de ADN – semn caracteristic pentru leucoza mieloblastă acută şi cea cronică.

Atipismul biochimic în leucoza mieloblastă acută se caracterizează prin dereglarea sintezei unor enzime, de exemplu, a fosfatazei acide, mieloperoxidazei cu perturbarea proceselor metabolice la care aceste enzime iau parte.

În limfoleucoză, limfocitele-B atipice pot sintetiza imunoglobuline animale (lipsite de legături bisulfidice), structura şi componența cărora se deosebesc de cele normale (*paraproteinemia*).

În leucoze se constată *disproteinemia* – modificarea coraportului dintre albumine şi globuline cu supraproducerea (de către celulele leucozice) a imunoglobulinelor. Toate aceste modificări pot fi explicate prin schimbarea informației genetice în limfocitele atipice cu mutația şi expresia unei gene mutante responsabile de sinteza moleculelor proteice calitativ modificate, conducând la diverse tulburări de metabolism.

Atipismul funcțional în leucoze reprezintă o disfuncţie a celulelor leucozice, care îşi pierd activitatea funcţională, manifestată prin diminuarea activității fagocitare, dereglarea mecanismelor de realizare a imunității umorale şi celulare cu instalarea la asemenea bolnavi a stărilor imunodeficitare, însoțite de o micşorare pronunțată a rezistenței anticancerigene şi antiinfecţioase.

Disfuncţia celulelor leucozice este rezultatul perturbării procesului de maturaţie a leucocitelor, reflectând totodată şi atipismul diferenţierii blastomatoase, caracterizat atât prin diminuarea activităţii şi schimbarea structurii enzimelor leucocitare (*enzimopatii*), cât şi prin modificări în structura membranei celulare (*membranopatii*). Mai mult decât atât, totalitatea de schimbări determinate de atipismul tumoral condiţionează şi apariţia diverselor manfestări nespecifice apărute în leucoză.

De exemplu, *inflamaţia* la bolnavii de leucoze evoluează cu predominarea reacţiilor alterative, exhudative, uneori ulcerative sau chiar necrotice. O asemenea evaluare a inflamaţiei în leucoze poate fi explicată prin reprimarea pronunţată a mecanismelor imune, suprimarea sintezei anticorpilor, mărirea permeabilităţii vaselor etc. apărute ca rezultat al formării de focare extramedulare ale hematopoiezei.

Febra apărută în leucoze poate fi explicată prin eliberarea pirogenului secundar – interleukinei-1, ca rezultat al lizei intense a leucocitelor atipice, sau/şi ca rezultat al existenţei mai îndelungate a infecţiilor respiratorii şi urinare, ulceraţiilor bucale etc.

Sindromul hemoragic în leucoze este determinat de trombocitopenie, iar uneori poate să apară în urma metastazării intramurale, făcând ca vasele să devină poroase fapt ce generează declanşarea sângerării.

Anemia şi trombocitopenia are un mecanism asemănător, fiind determinate de suprimarea hematopoiezei normale, aceasta din urmă fiind explicată prin următoarele mecanisme:

- utilizarea intensă de către celulele blaste leucozice a substanţelor necesare eritrocitopoiezei (de ex., a acidului folic, vitaminei B_{12} etc.);
- micşorarea activităţii proliferative a celulelor eritroide (celulele leucozice blaste inhibă eritrocitopoieza);
- instalarea hemolizei (celulele leucozice stimulează formarea de anticorpi antieritrocitari şi de limfocite T- killer).

În leucoze se poate constata şi *hipocuagulabilitatea* sângelui, determinată de trombocitopenie, anemie şi de dereglări ale capacităţilor plachetare hemostatice, induse de celulele leucozice blaste.

B. Originea clonală în producerea leucozelor reprezintă a doua paricularitate importantă în mecanismul de producere a leucozelor, care

presupune că celulele leucozice reprezintă anumite *clone* – deci colonii de celule provenite dintr-o celulă mutantă cu caractere specifice ale acesteia. Mai mult decât atât, ele au proveniență din celula "stem", ușor pătrund în sângele periferic și pot forma colonii pretutindeni în țesutul hematopoietic.

Formarea coloniilor determină *metastazarea* chiar de la începutul instalării procesului tumoral, fapt ce nu se observă, de exemplu, în caz de cancer sau sarcom, metastazarea având loc doar în fazele tardive ale acestora.

Există date convingătoare că la baza leucozelor nu stă perturbarea activității sistemului hematopoietic, nici dereglarea maturizării celulelor normale, ci apariția la început a unei celule mutante, iar mai apoi a mulțimii de celule tumorale, deci, a unei *clone leucozice*.

C. Progresia tumorală este a treia particularitate necesară în patogenia leucozelor. La baza progresiei tumorale stă variabilitatea sporită cromozomială a celulelor leucozice, ceea ce conduce la apariția de noi clone mutante în clona tumorală primară, determinând astfel variabilitatea capacităților tumorii respective.

S-a demonstrat faptul că, din momentul leziunii primare a celulei până la transformarea urmașilor ei în celule tumorale, trebuie să aibă loc un șir repetat de shimbări în aparatul genetic al celulei.

Prin urmare, progresia tumorală în esența sa reprezintă un mecanism de creștere, de amplificare a intensității de malignizare a procesului tumoral.

Hemoblastozele, de regulă, în dezvoltarea lor parcurg 2 faze: *a) monoclonală,* numită forma benignă (forma ușoară) a leucozei și *b) policlonală* – forma malignă (forma severă).

Deosebim următoarele legități ale progresiei tumorale:

1) transformarea leucozei monoclonale în cea policlonală;

2) transformarea leucozei aleucemice în cea leucemică;

3) metastazarea hematoblasozelor extramedulare în măduva osoasă;

4) metastazarea celulelor leucozice în organele la distanță de cele hematopoietice și în țesuturile extramedulare;

5) reprimarea hematopoiezei normale prin apariția anemiei, trombocitopeniei și leucocitopeniei;

6) înlocuirea celulelor diferențiate cu celule blaste denotă transformarea leucozei aleucemice în cea leucemică;

7) pierderea specificității citochimice a celulelor blaste, făcându-le să devină neidentificate prin reacții citochimice;

8) modificarea formei nucleelor celulelor blaste – de la cea rotundă la o formă neregulată cu o suprafață mult mai mare;

9) metastazarea extramedulară a hemoblastozelor denotă apariția unei noi clone de celule leucozice;

10) creşterea rezistenței leucozei la tratamentul citostatic denotă trecerea (transformarea) formei monoclonale în cea policlonală; apare o etapă calitativ nouă (mai severă, mai malignă) în dezvoltarea acestei tumori.

Aşadar, progresia tumorală reprezintă schimbările calitative apărute în structura celulelor leucozice ca rezultat al variabilității sporite a aparatului genetic, ce conduce la instalarea formei tumorale policlonale cu apariția şi selecția de noi clone mutante.

Prin urmare, datele citogenetice, care au confirmat schimbările cromozomiale în celulele leucozice şi cele experimentele, ce au demonstrat transmiterea AND-lui din celula leucozică în celula normală cu transformarea acesteia în celulă leucozică, precum şi în conformitate cu legitățile progresiei tumorale, ne impun concluzia că în patogenia leucozelor rolul primordial îi revine originii genetice mutaționale.

Este vorba de mutațiile specifice (caracteristice pentru fiecare formă de leucoză aparte), responsabile, pe de o parte, de proliferarea celulelor, iar, pe de altă parte, de etapele de diferențiere a țesutului hematopoietic.

Astfel de mutații specifice pot să apară numai în cazul în care are loc mutabilitatea crescută a celulelor normale sub acțiunea nespecifică fie a radiației ionizante, fie a factorilor chimici, a virusurilor sau chiar a defectelor genetice ale celulelor hematopoietice.

La rândul său, instabilitatea tumorală a genotipului, caracterizată prin apariția de celule mutante tumorale, conduce la mutații repetate cu selectarea de noi clone, ce posedă noi calități. Apare mai întâi proliferarea monoclonală, fapt ce reprezintă dezvoltarea leucozei benigne. Mai apoi, în celulele leucozice apar din nou mutații specifice, repetate cu selectatrea de noi clone mutante autonome – *subclone* cu declanşarea proliferării policlonale, instalarea progresiei tumorale şi leucozei maligne.

Clasificarea leucozelor

Unii savanţi clasifică hemoblastozele în: *a) leucoze* şi *b) hematosarcome.*

La baza acestei clasificări stă provenienţa leucozei din celulele hematopoietice ale măduvei osoase, iar hematosarcomele sunt provenite din celulele hematopoietice extramedulare. În afară de aceasta, hematosarcomele se caracterizează printr-o creştere tumorală locală, celulele nefiind răspândite prin sistemul hematopoietic până la apariţia metastazelor. Întrucât originea neoplazică e unică pentru ambele grupe, alţi autori consideră că ambele forme pot figura sub denumirea de leucoză.

La baza clasificării contemporane a leucozelor stau mai multe criterii de tipizare. Actualmente, o clasificare unică a leucozelor încă nu există. Totuşi, se pot enumera următoarele crirerii:

a) morfologia tipului de celule, ce constituie masa celulară tumorală,

b) gradul de tulburare a procesului de diferenţiere a celulelor leucozice atât structural (structura nucleelor, coraportul nucleocitoplasmatic), cât şi citochimic (reacţiile citochimice specifice, în baza cărora se pot diferenţia celulele seriei mieloide de cele ale seriei limfoide);

c) numărul de celule blaste în măduva osoasă şi în sângele periferic, fenotipul imunologic şi particularităţile genetice ale acestor celule;

d) evoluţia şi gradul de exprimare a progresiei tumorale a leucozelor.

De menţionat că la baza clasificării leucozelor în forme acute şi cronice, pe prim plan se situează gradul de tulburare a procesului de diferenţiere a celulelor în măduva osoasă şi modificările calitativ morfologice ale celulelor apărute în sângele periferic, dar nu evoluţia bolii.

A. Leucozele acute

Leucozele acute sunt foarte severe (maligne), presupun predominarea în măduva osoasă a celulelor blaste atipice. După denumirea celulelor blaste, care predomină în măduva osoasă şi în sângele periferic, precum şi după particularităţile citochimice ale acestora, leucozele acute se pot subdiviza în: a) leucoze acute *mieloblaste,* b) leucoze acute *limfoblaste, c)* leucoza acută *promielocitară, d)* leucoza acută *monoblastă, e) leucoza acută eritromieloblastă şi f)* leucoze acute *nediferenţiate morphologic şi citochimic etc.* (*fig. 31.20*) .

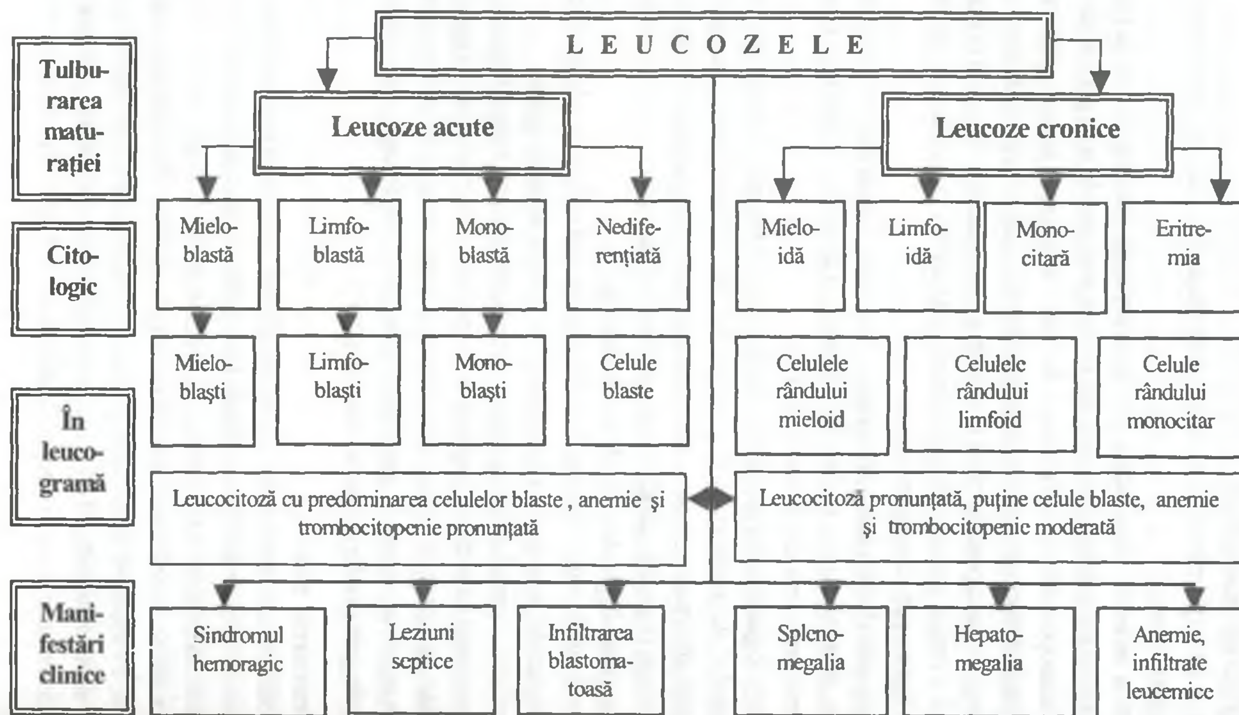


Fig. 31.20. Leucozele. Clasificare, manifestari hematologice şi clinice.

a) Leucoza acută mieloblastă e formă cea mai frecvent întâlnită la adulţi. Frecvenţa acestei forme variază de la 30 până la 50% din numărul bolnavilor de leucoză.

De menţionat faptul că în această formă de leucoză procesul de diferenţiere a seriei granulocitare este tulburat la nivelul celulelor mieloblaste, fiind caracterizat printr-un dezechilibru dintre maturizarea nucleului şi organitele citoplasmatice ale acestor celule.

Simptomul principal în leucoza acută mieloblastă e invadarea sângelui periferic cu celule blaste (80–90%). Nucleele celulelor blaste conţin multe nucleole. Citoplasma lor conţine o granulaţie azurofilă şi corpuscule Auer. Reacţia la mieloperoxidază şi lipide e pozitivă.

În măduva osoasă numărul de celule hematopoietice normale evident e micşorat, în schimb, predomină infiltrarea celulelor leucozice.

În sângele periferic se constată o anemie, granulocitoză pronunţată şi trombocitopenie – simptome hematologice ce reflectă perturbarea hematocitopoiezei normale în măduva osoasă.

În această formă de leucoză se constată granulocite foarte tinere (mieloblaşti), alături de cele mature (segmentate), între ele neexistând celule intermediare (promielociţi, mielociţi, metamielociţi), fenomenul fiind denumit *"hiatus leucemicus"*.

b) Leucoza acută limfoblastă se caracterizează printr-o proliferare necontrolată a celulelor progenitoare şi celor precursoare ale seriei limfoide, însoţite de limfadenopatie, osalgie, mărirea nodulilor limfatici şi splinei. De regulă, se atestă la copii.

Se deosebesc trei forme morfologice de limfoleucoză acută:

- *leucoza microlimfoblastă acută cu celule* (L_1) – celule în care raportul nucleuocitoplasmatic al maturaţiei este mărit. Nucleul are forma normală şi conţine nucleole puţin vizibile. Limfoblaştii au un diametru mic, numărul de nucleole redus, vacuolizarea citoplasmei e puţin pronunţată, celulele blaste conţin *polizaharide şi fosfataza acidă.* Această formă se constată la copii.

- *leucoza limfoblastă acută cu celule* (L_2) – celule în care raportul nucleuocitoplasmatic al maturaţiei nu este mărit. Celulele se caracterizeză prin dimensiuni mari cu nucleu secţionat şi nucleole clar vizibile. La coloraţia frotiilor cu sudan, lipidele în citoplasma celulelor nu sunt identificate. La fel, sunt negative

şi reacţiile citochimice la peroxidază şi esterază. Glicogenul este repartizat în citoplasmă în formă de granule. Această formă se constată la adulţi.

- *leucoza macrolimfoblastă acută cu celule* (L_3) – celule cu dimensiuni mari, cu nucleu oval şi nucleole pronunţate. În celule se constată vacuolizarea citoplasmei. Această formă se constată la copii şi la adulţi.

Studierea marcherilor T şi B de pe suprafaţa celulelor blaste a făcut posibilă clasificarea leucozei acute limfoblaste în următoarele forme:

a) forma tipică – reacţionarea pozitivă la antiserul specific pentru leucoză limfoblastă acută;

b) forma celulară T – are marcheri pe suprafaţa limfocitelor T; c) forma celulară B – are Ig pe suprafaţa limfocitelor B;

d) forma celulară (0) – limfocite cu nucleotidtransferaza terminală.

Particularităţile specifice histochimice ale leucozei acute limfoblaste constă în faptul că în celulele blaste nu se determină peroxidaza, fosfolipaza, în schimb, este caracteristică reacţia pozitivă la glicogen, ataşat în citoplasmă sub formă de granule în jurul nucleului. Este strict negativă reacţia la mieloperoxidază şi lipide. În sânge se constată o anemie normocromă, creşte viteza de sediementare a eritrocitelor.

c) Leucoza acută promielocitară. În măduva osoasă se constată celule blaste atipice şi foarte mulţi promielociţi şi mielociţi atipici. Citoplasma acestor celule e bogată în granulaţie de culoare violetă-brună, situată şi pe nuclee. Granulaţia conţine mucopolizaharide acide. Celulele acestei forme de leucoză conţin un număr mare de lizozomi. Citochimic, se determină prin reacţia pozitivă la peroxidază, fosfatază acidă, lipide, esterază nespecifică. Glicogenul în citoplasmă e răspândit difuz.

d) Leucoza acută monoblastă. Se întâlneşte rar, foarte puţin se deosebeşte de leucoza mieloblastă. În sângele periferic la bolnavii cu această leucoză se constată un număr mare de granulocite tinere. Celulele blaste au forma de bob cu multe nucleole în nucleu. Citochimic, se determină prin reacţia pozitivă la peroxidază, fosfataza acidă, esterază nespecifică.

e) Leucoza acută eritromieloblastă. Se caracterizează prin hiperplazia celulelor seriei eritriode, fără semne evidente de hemoliză. Celulele blaste provin din celula predecesoare mielopoiezei. Prin aceasta se explică transformarea eritromielozei acute în cea mieloblastă, iar mai rar, şi în cea

mielomonoblastă. În sângele periferic se constată o anemie normo- sau hipercromă, fără reticulocitoză, în schimb, în sânge se depistează leucocitopenie şi trombocitopenie.

B. Leucozele cronice

Au o evoluţie relativ mai benignă, masa celulară fiind constituită din celule diferenţiate din toate etapele de maturaţie, dar cu o întârziere parţială a maturaţiei. Acumularea de celule cu grad diferit de maturaţie denotă persistarea mai îndelungată a fazei monoclonale.

După tipul de celule blaste depistate în sângele periferic se deosebesc: a) leucoza cronică mieloidă, b) leucoza cronică limfoidă, c) leucoză cronică monocitară, d) leucoză cronică megacariocitară, e) eritromieloza cronică, f) eritremia ş.a. (*fig. 31.21*).

a) *Leucoza cronică mieloidă* se caracterizează printr-un proces tumoral, care afectează toate seriile măduvei osoase: granulocitară, monocitară şi eritrocitară. Procesul poate fi răspândit în ficat, splină, iar în fazele avansate – în orice ţesut. De menţionat că în măduva osoasă are loc infiltraţia difuză a ţesutului gras cu elemente mieloide, uneori se constată focare vaste de necroze, în splină şi nodulii limfatici se constată atrofia ţesutului limfatic, permanent are loc resorbţia ţesutului osos.

În sângele periferic se constată o leucocitoză neutrofilă pronunţată (10000, 50000, 100000 leucocite/mm^3. În fazele avansate leucoza mieloidă cronică capătă semne maligne: febra înaltă istovitoare, starea caşectică progresivă, dureri în oase, stare anemică pronunţată şi slăbiciune. De regulă se constată mărirea în volum a splinei, mai rar a ficatului, sângerări, determinate de micşorarea numărului de plachete în sânge (*fig. 31.22*).

Deşi granulocitele se maturizează până la neutrofile segmentate, defectul aparatului cromozomial (scurtarea cromozomului în perechea a 2-a cu translocarea mai frecvent în perechea a 9-a) conduce la micşorarea capacităţii fagocitare a leucocitelor, la schimbarea coraportului enzimelor în granulocite.

Un semn important în leucoza cronică mieloidă e prezent în formula leucocitară a întregului rând mieloid, începând cu celulele mieloblaste şi terminând cu cele segmentate, procesul de maturaţie a granulocitelor fiind mai puţin dereglat în comparaţie cu cel din leucoza acută. În sângele periferic

frecvent se constată creşterea numărului de eozinofile şi bazofile – aşa-numita asociaţie eozino-bazofilă.

Pentru leucoza cronică mieloidă este caracteristică instabilitatea aparatului cromozomial al celulelor leucozice, care conduce la apariţia de celule noi, din clone noi, mai maligne.

În fazele avansate are loc transformarea formei monoclonale în cea policlonală.

b)Leucoza cronică limfoidă are la bază proliferarea neoplazică a celulelor limfoide din grupul limfocitelor B. Astfel, în leucoza cronică limfoidă, celulele-B îşi pierd capacitatea de a se diferenţia în celule plasmatice, fapt ce conduce la reprimarea funcţiei de sinteză a imunoglobulinelor. Mai mult decât atât, are loc şi creşterea masei limfocitare totale (acumularea de limfocite leucemice în sânge, măduva osoasă, ganglionii limfatici, splină cu mărirea în volum a acestor organe), determinând criteriile morfofuncţionale de bază ale *leucozei limfoide cronice.*

Atipismul procesului limfoproliferativ poate fi explicat prin faptul că aceste limfocite leucozice funcţional se deosebesc mult de limfocitele normale, aparţinând unei singure „colonii" celulare. Această populaţie monoclonală de celule leucozice intră în conflict cu populaţia normală de limfocite, care conduce la scăderea numărului de limfocite normale, ceea ce determină diversitatea de dereglări severe ale mecanismelor imune, din care cauză imunitatea umorală e reprimată considerabil, explicându-se apariţia diverselor complicaţii.

Infiltrarea maduvei osoase cu limfocite leucozice şi dezvoltarea reacţiilor autoimune determină apariţia insuficienţei medulare (anemie, granulocitopenie şi trombocitopenie). În cazuri grave, ţesutul mieloid din măduva osoasă poate fi substituit complet cu infiltrat leucemic limfocitar (*metaplazia).*

În sângele periferic se constată un număr mare de limfocite, fiind prezente şi prolimfocite unitare, uneori şi limfoblaşti.

Foarte frecvent se atestă în frotiu aşa-numitele *umbre Gumprecht*, care nu sunt altceva decât amprentele nucleelor limfocitelor distruse la pregătirea frotiului. Măduva osoasă, din punct de vedere histologic, se caracterizează printr-o creştere difuză sau focară de limfocite.

În faza manifestă a leucozei poate să apară citoliza autoimună, mai cu seamă, a eritrocitelor şi trombocitelor cu dispariţia reticulocitelor din sângele periferic şi cu un procent foarte mic de eritrocariocite în măduva osoasă. Deci, leucoza cronică limfoidă poate fi diagnosticată în baza numărului mărit de limfocite în sângele periferic şi a instalării procesului limfoproliferativ în măduva osoasă.

Dacă are loc proliferarea masivă a celulelor limfoide, care produc imunoglobuline M patologice cu infiltrarea acestora în măduva osoasă, splină şi ganglioni limfatici, atunci e vorba de apariţia aşa-numitei *macroglobulinemiei primare Waldenstrom,* caracterizată prin sindromul vâscos, încetinirea torentului sanguin, staza din vasele mici şi sindromul hemoragic. Ultimul este cauzat de micşorarea coagulabilităţii, apărută ca rezultat al funcţiei insuficiente a plachetelor, inhibate de macroglobulina formată de limfocitele leucozice.

Leucoza cronică monocitară se caracterizează printr-un proces tumoral cu numărul foarte mărit de celule monocitare în măduva osoasă şi sângele periferic. În frotiul sângelui periferic, alături de monocitele mature, se constată eritrocariocite şi promonocite solitare. Semnul caracteristic al acestei forme e nivelul majorat al concentraţiei de lizozimă în sânge şi urină, precum şi reacţia pozitivă la esteraza nespecifică.

Leucoza cronică eritromieloidă se caracterizează printr-un proces tumoral cu hiperplazia măduvei roşii a oaselor, prin prezenţa în sângele periferic a eritrocariocitelor, uneori şi a promielociţilor, mielociţilor, eritroblaştilor şi mieloblaştilor. Apare o anemie normocromă cu o creştere moderată a numărului de reticulocite în sângele periferic. În punctatul splinei se constată semne de metaplazie, un mare număr de eritrocariocite. Pentru leucoza cronică eritromieloidă este caracteristică reacţia pozitivă la fosfataza acidă.

Leucoza cronică megacariocitară reprezintă un proces tumoral predominant al seriei megacariocitare. În sângele periferic se constată o hipertrombocitoză (800 000 – 1 000 000 trombocite/mm^3), bazofilie şi trombocite deformate.Uneori în ficat se poate constata infiltraţia mieloidă şi megacariocitară.

Leucoze cronice mieloide neidentificate. Alături de formele clasice ale leucozelor cronice există şi un grup de leucoze cronice, care nu pot

fi identificate specific. În aceste forme de leucoze se constată o hiperplazie mieloidă polimorfocelulară în măduva osoasă şi o bazofilie cu un mecanism încă necunoscut.

Limfoamele

Limfoamele reprezintă un grup de tumori caracterizate prin proliferarea blastomatoasă locală a ţesutului imfoid.

Deosebim limfoame Hodgkiniene şi limfoame non-Hodgkiniene

A. Limfoamele Hodgkiniene, denumite şi *boala Hodgkin* (*Limfogranulomatoza*) se caracterizează printr-o proliferare granulomatoasă cu prezenţa în infiltratele celulare din ganglionii limfatici a celulelor Schternberg – celule gigante cu semne de diviziune a nucleelor.

În celulele Schternberg se constată nuclee (în număr de 2–3), înconjurate de o zonă de cromatină lucidă. La baza limfoamelor Hodgkiniene stă disfuncţia limfocitelor T, apărută ca o reacţie autoimună la stimularea oncogenă (virusul), iar dezvoltarea reacţiei de hipersensibilitate tardivă apare secundar.

Mărirea în volum a ganglionilor limfatici cervicali este una din primele manifestări clinice ale limfogranulomatozei.

În faza 2-a a bolii, în procesul prolifetativ, sunt antrenaţi ganglioni limfatici ataşaţi pe de o parte a diafragmei. În faza a 3-a – pe ambele părţi ale diafragmei, iar în faza a 4-a are loc răspândirea metastazelor şi în organele nelimfoide.

B. Limfoamele non-Hodgkiniene reprezintă tumorile de origine limfoidă şi nelimfoidă, precum şi tumorile ganglionilor limfatici. Prezentăm 2 forme mai frecvent întâlnite.

Limfocitoamele sunt tumori constituite din limfocite mature şi prolimfocite, provenite din populaţiile celulare B şi T. Tumoarea are o structură identică cu cea a ganglionilor limfatici. Limfocitoamele sunt considerate tumori benigne.

Limfosarcoamele sunt tumori maligne, constituite din celule blaste ale seriei limfoide (limfoblaşti şi prolimfoblaşti).

S-a demonstrat că sistemul imun are importanţă şi în dezvoltarea limfoamelor non-Hodgkiniene, întrucât aceste limfoame se pot constata la

indivizii care un timp îndelungat au fost supuşi stimulării imunologice sau tratamentului imunodepresiv.

31.4. Procesele patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul tromocitar

Modificările cantitative şi calitative ale trombocitelor pot reflecta diverse devieri funcţionale sau pot fi o consecinţă a leziunilor sistemice în organele hematopoietice.

Schimbările reactive în sistemul trombocitar sunt însoţite de multiple perturbări ale activităţii vitale ale organismului, fiind reprezentate fie prin *trombocitoză,* fie prin *trombocitopenie* sau prin schimbarea particularităţilor funcţionale ale plachetelor (*trombocitopatii*). Uneori, toate aceste variante patologice tipice pot fi asociate.

Trombocitul reprezintă un element figurat (anucleat) al sângelui, cu un grad înalt de diferenţiere, având un rol important în hemostază.

Trombocitopoieza include mai multe etape, în cadrul carora celula „stem” medulară multiprotentă se transformă în megacariocit matur.

Maturaţia megacariocitului cuprinde următoarele procese evolutive: *poliploidizarea nucleului, maturaţiă citoplasmatică şi eliberarea trombocitelor din citoplasma megacariocitului.*

Poliploidizarea nucleului, este un proces caracterizat prin endoreplicarea AND-lui nuclear. Procesul de poliploidizare reprezintă creşterea, lobularea şi segmentarea masei nucleare până la aspectul caracteristic seriei megacariocitare. Procesul de maturaţie nucleară ia sfârşit o dată cu dispariţia nucleolului, fenomen, ce demonstrează tranziţia de la megacarioblast la promegacariocit.

Maturaţia citoplasmatică începe cu separarea de unităţi pretrombocitare prin intermediul unui sistem de membrane provenite din invaginarea membranei citoplasmatice. În afară de formarea şi demarcarea unităţilor pretrombocitare, procesul de maturaţie citoplasmatică se caracterizează şi prin apariţia în granulele plachetare e. depozite de glicogen.

Eliberarea trombocitelor din citoplasma megacariocitului se produce atunci, când maturaţia citoplasmei a atins stadiul final.

Procesul de maturaţie şi eliminare trombocitară se desfăşură ciclic, sub controlul *trombopoietinei* – factor molecular cu acţiune asemănătoare eritropoietinei. Există şi factorul molecular splenic, dotat cu activitate inhibitoare asupra trombopoietinei. Acest factor splenic reprimă sau acţionează antagonist şi competitiv asupra eritrocitopoiezei.

După eliberare, trombocitele tinere ajung în circulaţia sanguină, unde, după 1–2 zile de viaţă, capătă caracterele morfologice şi funcţionale ale elementelor mature (*plachete circulante*). Circa $^{1}/_{3}$ din trombocitele tinere sunt reţinute în sinusurile splenice într-un pool stagnant înainte de a fi eliberate în circulaţia generală (*plachete stagnante*). O altă parte dintre trombocitele endovasculare sunt aderate la stomele endoteliului vascular (*plachete marginate, necirculante*).

S t r u c t u r ă. Placheta este dotată cu o membrană lipoproteică, pe suprafaţa căreia pot fi ataşaţi diverşi receptori: *glicoziltransferaza* receptor pentru colagen, receptori pentru ADP, serotonină, adrenalină etc. Stratul „pufos", al membranei plachetare este format din glicoproteine şi mucopolizaharide, pe care sunt adsorbite aminele biogene, factorii plasmatici ai coagulării (fibrinogenul, factorii V, VIII, IX, XI, XII), activatorii şi inhibitorii fibrinolizei etc., care alcătuiesc aşa-numita *atmosferă plasmatică periplachetară.*

În citoplasma plachetei deosebim două zone: a) zona centrală densă granulară – *granulomerul,* şi b) zonă periferică agranulară – *hialomerul.*

Granulele citoplasmice ale plachetelor reprezintă organite celulare individualizate:

granulele α, conţin fibrinogen, fosfolipide, enzime hidrolitice,

corpii denşi, conţin factorul 4 trombocitar, factorul 5 trombocitar (serotonina), ATP, ADP şi catecolamine;

granulele β, conţin enzimele, care asigură glicoliza şi metabolismul energetic; reprezentând echivalentul mitocondriilor;

granulele γ, sunt echivalentul vacuolelor;

granulele δ, sunt echivalentul ribozomilor;

granulele ε, sunt rezervele de glicogen plachetar.

În zona periferică a citoplasmei, sistemul de microtubuli joacă un rol de schelet plachetar. Microfilamentele răspândite în citoplasmă reprezintă expresia morfologică a *trombosteninei* – proteină cu proprietăţi contractile, asemănătoare actomiozinei.

Citoplasma trombocitului, delimitată de invaginări ale membranei, comunică cu suprafaţa celulei, realizând captarea din mediu a unor factori, de exemplu, a serotoninei şi eliminarea altora în timpul reacţiei de eliberare a hemostazei primare.

R o l u l f i z i o l o g i c al trombocitelor constă în:

a) asigurarea hemostazei primare cu formarea trombului alb parietal;

b) participarea în hemostaza secundară (la timpul plasmatic) prin intermediul celor 9 factori plachetari;

În afară de hemostază, trombocitele posedă următoarele funcţii:

c) *de protecţie* a endoteliului vascular (plachetele încorporate în stomatele endoteliului posedă caracter protector);

d) *de transport* al substanţelor vasoactive (serotonina sanguină în întregime este transportată de trombocite);

e) *de eliberare* a factorilor chemotactici, bactericizi şi de permeabilitate (de ex., în reacţia inflamatorie).

31.4.1. Trombocitozele

Trombocitoza reprezintă o stare caracterizată prin creşterea numărului de trombocite în sânge peste limita normală (350 000 trombocite/mm^3).

Trombocitozele pot fi divizate în reactive şi sistemice.

Trombocitozele reactive pot fi atestate ca fenomene fiziologice în perioada premenstruală, postoperatorie (de exemplu, după extirparea splinei), în perioada de metastazare a tumorilor la oase, în sângerări etc.

Trombocitozele reactive nu se menţin un timp îndelungat şi, de regulă, sunt moderate. De menţionat că trombocitoza poate fi mai pronunţată şi atinge cifre mari după extirparea splinei. În astfel de condiţii, trombocitoza poate fi periculoasă, întrucât poate favoriza instalarea trombozei.

Trombocitozele sistemice pot să apară ca urmare a leziunilor sistemice ale organelor hematopoietice. Mai frecvent pot fi constatate în osteomieloscleroze, eritremie, leucoza mieloidă cronică şi mielofibroză.

Deşi în aceste afecţiuni numărul de trombocite este foarte mare (uneori atinge câteva milioane/mm^3), totuşi, sângerările apărute sunt legate de funcţia ineficientă a trombocitelor leucemice.

31.4.2. Trombocitopeniile

Trombocitopenia reprezintă micşorarea numărului de trombocite mai jos de 100 000–150 000 trombocite/mm^3.

Etiologia şi patogenia. Trombocitopenia poate să apară ca rezultat al următoarelor procese:

a) reprimării trombocitopoiezei,

b) distrugerii intense (lizei) a trombocitelor,

c) consumului exagerat de plachete sau

d) depozitării abundente a plachetelor în splină.

(a) *Reprimarea trombocitopoiezei* conduce la apariţia unei trobmocitopenii absolute, determinate de perturbări ale maturaţiei megacariocitelor. Dereglarea maturaţiei poate fi cauzată de radiaţia ionizantă, de deficitul vitaminei B_{12}, sau acudului folic, de acţiunea unor preparate medicamentoase (de ex., a diureticelor tiazidice, de deficitul de factor stimulator al coloniilor megacariocitare etc.).

(b) *Distrugerea intensă de plachete* poate să reflecte un conflict autoimun, de ex., *sindromul autoimun Werlghoff.* În aceste împrejurări, la bolnavi, în sângele periferic, se pot depista anticorpi antitrombocitari. Trombocitopenia poate fi atestată şi în intoxicaţii, infecţii, precum şi la nou-născuţi, în cazul în care autoanticorpii pătrunşi prin placentă de la mamă produce aşa-numita trombocitopenie nou-născuţilor.

(c) *Consumul exagerat de plachete*, cu instalarea trombocitopeniei de consum, se constată în prima fază a sindromului de coagulare intravasculară diseminată.

(d) *Depozitarea abundentă de plachete* în splină se atestă în diverse stări patologice asociate cu splenomegalia (de ex., în ciroza ficatului, hipertensiunea portală etc.).

Mai frecvent tromocitopenia reprezintă o expresie a tulburării funcției aparatului megacariocitar (reținerea procesului de fragmentare a trombocitelor), constatată în purpura trombocitopenică – boala Werlghoff. În această boală, numărul de trombocite scade foarte pronunțat (60 000/mm^3 şi mai jos), având un caracter stabil şi progresiv. Trombocitele sunt mari în dimensiuni, au o formă atipică, citoplasma e bazofilă şi săracă în granulația specifică. Din punct de vedere funcțional, trombocitele în boala Werlghoff nu sunt modificate, fapt ce determină lipsa sângerării la bolnavii cu această maladie.

Este dovedit faptul că punctul critic de instalare a sângerării la aceşti bolnavi e scăderea numărului de trombocite mai jos de 30 000/mm^3. Micşorarea numărului de trombocite în sângele periferic conduce la tulburarea coagulabilității sângelui, exprimată prin mărirea timpului sângerării şi tulburarea retracției cheagului.

Trombocitopeniile sunt caracteristice şi pentru stările hipo- şi aplazice în măduva osoasă, apărute în formele grave ale leucozelor cronice mieloide şi limfoide, mai cu seamă la bolnavii tratați cu preparate citostatice.

31.4.3. Trombocitopatiile

Trombocitopatia reprezintă o stare caracterizată prin dereglarea capacităților de adeziune, agregare şi coagulare a plachetelor. La baza trombocitopatiilor se află defectele stabile, structurale şi biochimice ale plachetelor.

Unul din aceste defecte e dereglarea eliberării din plachete a ADP-ului, tromboplastinei (FP_3) şi serotoninei plachetare (FP_5).

Un alt defect constă în lipsa răspunsului plachetar la ADP. Reducerea capacității de agregare poate fi cauzată şi de patologia organitelor plachetare (granulelor alfa, corpilor denşi plachetari etc.). Astfel, se diminuează capacitatea de adeziune şi agregare plachetară. *Vezi şi Sindroamele hemoragice* în capitolul "Fiziopatologia echilibrului fluidocoagulant".

32. Fiziopatologia echilibrului fluidocoagulant

Prof. univ. P. Cazacu

Echilibrul fluidocoagulant reprezintă o integralitate de procese fiziologice, care, pe de o parte, asigură fluiditatea sângelui (funcția de autoconservare), iar, pe de alta, preîntâmpină sau chiar stopează sângerarea din arborelul vascular în caz de lezare a acestuia.

Echilibrul fluidocoagulant este asigurat de o diversitate de procese fiziologice și biochimice foarte complicate, dar, mai cu seamă, de funcționarea armonioasă a *hemostazei fiziologice, a sistemului anticoagulant și celui fibrinolitic.*

Hemostaza fiziologică reprezintă o complexitate de fenomene interdependente suprapuse în timp (adeziunea, agregarea reversibilă, agregarea ireversibilă, metamorfoza vâscoasă şi coagularea propriu-zisă), ce realizează formarea cheagului cu sistarea sângerării.

Sistemul anticoagulant. Coagularea declanşată, fiind un proces fermentativ, ar trebui să asigure trasformarea întregii cantităţi de fibrinogen în fibrină. Totuşi, aseasta nu se întâmplă, datorită faptului că există sistemul anticoagulant cu inhibitorii săi reprezentaţi de antitrombochinaze, care împiedică formarea trombinei şi de antitrombine, care, după formarea cheagului, adsoarbe restul de trombină şi totodată o transformă în formă inactivă, fapt ce împiedică procesul de constituire a cheagului în afara zonei leziunii vasului.

Sistemul fibrinolitic reprezintă o totalitate de reacţii, care participă la dizolvarea surplusului de cheag (polimerului insolubil de fibrină), devenit inutil dupa stoparea hemoragiei. De menţionat că sistemul fibrinolitc nu limitează realizarea hemostazei în locul leziunii integrităţii vaselor (în acest loc fibrinoliza este blocată), mai mult decât atât, concomitent cu finisarea procesului de coagulare, are loc dizolvarea surplusului de fibrină, ce limitează astfel răspândirea formării cheagului în întreaga circulaţie sanguină.

Aceste procese biochimice, reprezintând „cascade enzimatice" antagoniste, cu participarea diverşilor factori celulari, tisulari şi moleculari, specifici şi nespecifici, cu acţiune catalizatorie, activatorie şi inhibitorie, se desfăşoră în mod continuu, la un nivel cantitativ perfect echilibrat, realizând echilibrul fluidocoagulant.

De menţionat că hemostaza şi fibrinoliza în condiţii fiziologice au un caracter protector. Temporar poate predomina unul dintre aceste 2 procese, pentru ca ulterior să predomine celălalt cu reechilibrarea raportului normal dintre ele. De ex., răspunsul hemostatic la un traumatism vascular sau cel trombolitic la formarea unui microtrombus.

Hemostaza fiziologică include *hemostaza primară,* la care iau parte vasele şi trombocitele, realizând stoparea temporară a sângerării prin intermediul formării trombusului plachetar parietal ireversibil şi prin *hemostaza secundară sau coagularea propriu-zisă*, efectuată de factorii plasmatici ai coagulării.

Hemostaza primară reprezintă prima etapă în procesul trombogenezei. Cauzele principale sunt: lezarea integrității peretelui vascular, modificările fizico-chimice ale sângelui și încetinirea curentului sanguin.

Această etapă dinamică include așa-numutul *mecanism* sau *"timpul vasculoplachetar"*, care realizează stoparea sângerării din vasele microcirculatorii.

Mecanismul vascular începe cu leziunea apărută la nivelul peretelui capilar, care produce în mod reflex *spasmarea* acestuia, mediată de mediatorii vasoactivi (serotonină, adrenalină, noradrenalină) cu încetinirea circulației în această zonă secționată, fapt ce favorizează reducerea lumenului vascular cu diminuarea debitului sanguin și încetinirea curculației sanguine – condiții necesare pentru blocarea sângerării. Imediat dupa spasmul vascular se include *mecanismul plachetar* cu declanșarea adeziunii trombocitelor la colagenul descoperit în locul leziunii peretelui capilar. Întrucât ambele mecanisme sunt succinte și intercalate, în unele surse literare se descriu ca un singur mecanism – *mecanismul vasculoplachetar*, caracterizat prin adeziunea și agregarea plachetară.

A d e z i u n e a – capacitate a plachetelor de a se alipi la suprafețe străine (la colagen). În primul rând, aceasta se datorește faptului că în locul leziunii colagenul își schimbă potențialul electric, în al doilea rând, glicozil transferaza de pe suprafața membranei plachetare se unește cu grupele glicozile nesăturate ale colagenului (se instalează mecanismul biochimic al adeziunii plachetare). De menționat că adeziunea plachetară poate fi eficientă numai în prezența factorului Willebrand (o parte din molecula proteică complexă a f.VIII plasmatic). În rezultatul adeziunii, are loc intensificarea activității fosfolipazei plachetare, care produce eliberarea *acidului arahidonic* din fosfolipidele membranei trombocitare. Prin intermediul ciclooxigenazelor plachetare, acidul arahidonic se transformă în endoperoxizii PGG_2 și PGH_2, care, la rândul lor, formează prostaglandinele PGE_2, PGD_2, prostaciclina (PGI_2) și tromboxanii TxA și TxB. PGG_2 excită elementul contractil al plachetei (trombostenina). În urma contracției trombosteninei, se produce *prima ieșire plachetară* cu eliberarea din plachete a PGG_2, corpilor denși ce conțin ADP, factorului plachetar (Fp_4) etc., care, la rândul lor, inițiază procesul de agregare plachetară.

Agregarea. Sub acţiunea ADP, PGG_2 PGF_2 tromboxanei A_2 Fp_4 şi Fp_5 trombocitele se alipesc treptat între ele, formând un cheag plachetar parietal, procesul fiind denumit *agregare primară reversibilă* (*fig. 32.1a, 32.1b*).

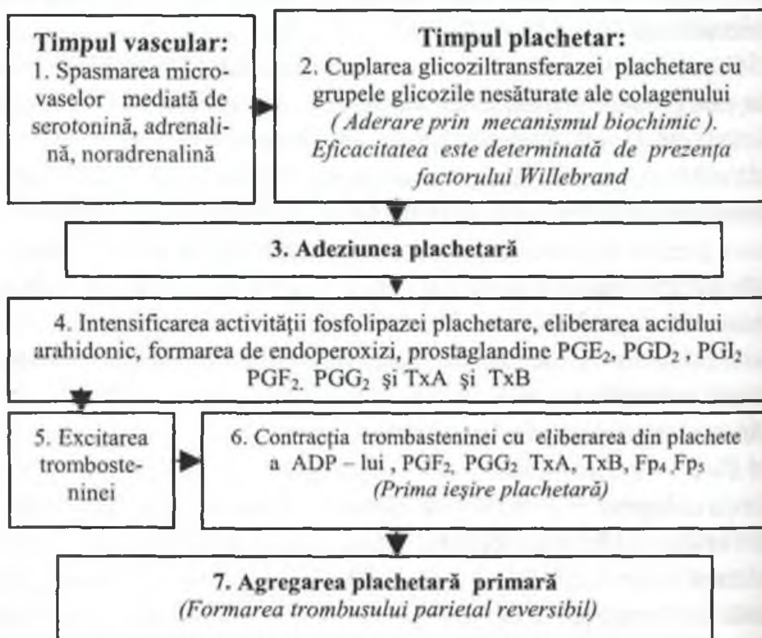


Fig. 32.1a. Dinamica hemostazei primare
(Formarea trombusului parietal reversibil).

În rezultatul agregării primare, are loc o serie de modificari fizico-chimice ale trombocitelor, cunoscute sub denumirea de *metamorfoză vâscoasă plachetară,* caracterizată prin formarea de pseudopode, prin dezintegrări, agregări şi formări de conglomerate ale trombocitelor, la care participă şi o mică cantitate de trombină formată pe calea extrinsecă, procesul fiind denumit *agregare secundară* cu formarea de *tromb alb parietal ireversibil.* Mai mult decât atât, *metamorfoza vâscoasă* conduce la mărirea foarte pronunţată a permeabilităţii membranei plachetare cu pătrunderea excesivă a Ca^{++}

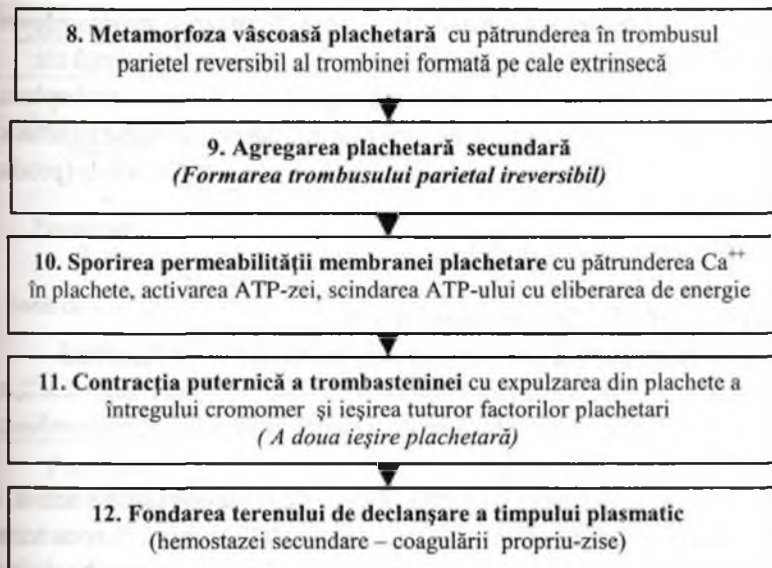


Fig. 32.1b. Dinamica hemostazei primare
(Formarea trombusului parietal ireversibil).

plasmatic în plachete, conducând la activarea ATP-zei cu scindarea ATP-lui şi eliberarea de energie. Toate acestea induc o contracţie puternică a trombosteninei, în urma căreia are loc expulzarea din plachetă a întregului cromomer cu ieşirea tuturor factorilor plachetari: Fp_1, Fp_2, Fp_3, Fp_6, Fp_7, Fp_8, Fp_9, procesul fiind denumit *a doua ieşire plachetară.* Aceasta din urmă constituie *atmosfera plachetară* – factor necesar pentru declanşarea următoarei etape a hemostazei – *coagulării propriu-zise sau "timpului plasmatic", denumită şi hemostaza secundară.*

Hemostaza secundară *(mecanismul plasmatic)* sau coagularea fermentativă propriu-zisă include următoarele faze:

a) activarea tromboplastinei,

b) transformarea protrombinei în trombină sub acţiunea tromboplastinei,

c) transformarea fibrinogenului în fibrină sub acţiunea trombinei.

Activarea tromboplastinei (a) şi ***transformarea protrombinei în trombină (b)*** sub acţiunea tromboplastinei se realizează pe două căi:

– *c a l e a   e x t r i n s e c ă* – calea mai rapidă de activare a tromboplastinei, care durează (30 – 40 secunde). Ea cuprinde următorele procese enzimatice:

1) f. III + f. VII + cefalina + ionii de Ca^{++} = PI-1 (produsul intermediar - I);

2) PI-1——>f.X = f. Xa;

3) f. Xa + cefalina = PI-2 (produsul intermediar - 2);

4) PI-2 + f. V = Tpomboplastina activă;

5) Tromboplastina activă transformă protrombina în trombină.

Astfel, complexul format din factorul Xa, V, + cefalina + Ca^{++}, nu e altceva decât o cantitate redusă de tromboplastină activă *(protrombinază)*, generată pe această cale.

Sub acţiunea acestei cantităţi reduse de tromboplastină activă, din protrombină se formează şi o mică cantitate de trombină în zona leziunii vasculare, determinând astfel metamorfoza vâscoasă a trombocitelor cu formarea *trombului alb parietal ireversibil.*

Aşadar, trebuie menţionat că *trombina* formată pe calea extrinsecă practic nu ia parte la transformarea fibrinogenului în fibrină, ultima fiind realizată pe calea intrinsecă. (*fig. 32.2.*)

– *c a l e a   i n t r i n s e c ă* – calea de activare a tromboplastinei, care decurge cu mult mai încet (5–10 minute), întrucât ea reprezintă o suită de procese enzimatice catalizate în cascadă. Mecanismul de activare a factorului X şi formarea tromboplastinei active pe această cale se realizează cu participarea factorilor plasmatici XII, XI, IX, VIII, V, F_3p şi ionii de Ca^{++}. Ea cuprinde următorele procese enzimatice:

1) f. XIIa + f.XI + F_3p + f. Fletcher + f. Fitzerald = PAC (produsul activării de contact);

2) PAC ——> f.IX = f. IXa;

3) f. IXa + f.VIII = PI-1 (produsul intermediar - I);

4) PI-1—>f.X = f. Xa;

5) f. Xa + F_3p = PI-2 (produsul intermediar - 2);

6) PI-2 + f. V = Trombopastina activă (*protrombinaza*).

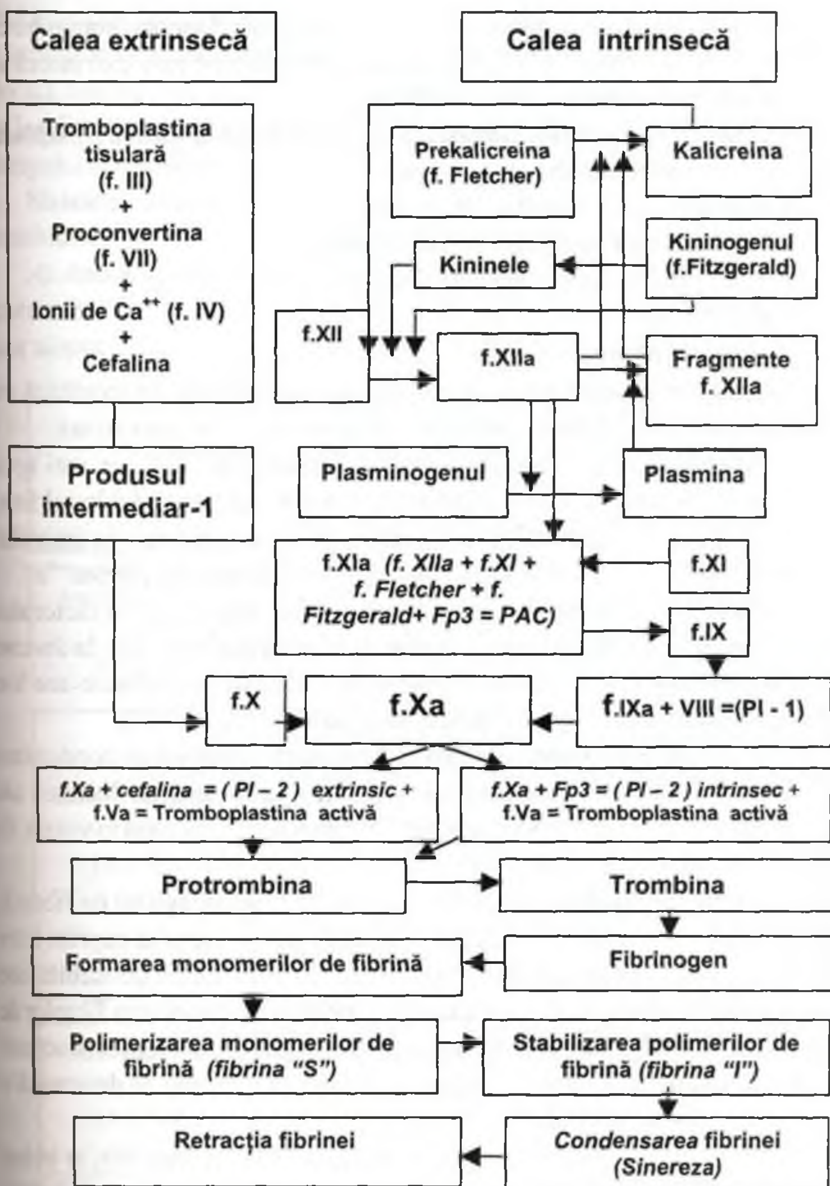


Fig. 32.2. Dinamica hemostazei secundare.

Pe calea intrinsecă, tromboplastina activă, acţionând asupra protrombinei, o transformă în 2 molecule de trombină, în timp ce pe cale extrinsecă se formează numai 0 moleculă de trombină.

c) Transformarea fibrinogenului în fibrină sub acţiunea trombinei. Procesul cuprinde următoarele etape:

- *formarea monomerilor de fibrină;*
- *polimerzarea monomerilor de fibrină;*
- *stabilizarea polimerului de fibrina;*
- *sinereza şi*
- *retracţia chiagului.*

Formarea monomerilor de fibrină este catalizată de trombină cu eliminarea a patru fragmente peptidice (fibrinopeptizii A şi B).

Polimerizarea se realizează la început longitudinal, iar mai apoi transversal cu participarea F_5p (serotoninei plachetare). Rezultatul final al polimerizării monomerilor de fibrină constă în formarea polimerului de fibrină solubilă în soluţia de uree 5M, fiind denumită *fibrina "s"*.

Stabilizarea polimerului de fibrină are loc sub acţiunea factorului XIIIa, care face ca polimerul de fibrină să devină mai rezistent la diverse acţiuni mecanice, întrucât în urma procesului de stabilizare are loc formarea *fibrinei "i"* (fibrină insolubilă în soluţia de uree 5M).

Sinereza este următoarea etapă, care include procesul de condensare a fibrinei prin eliminarea treptată a apei din spaţiile intermoleculare ale gelului. În urma acestui proces, cheagul fibrinos se micşorează în volum, în schimb, devine mai omogen şi mai rezistent.

Retracţia reprezintă etapa finală în formarea cheagului de fibrină, caracterizată prin eliminarea nu numai a apei, dar şi a serului cuprins între fibrele fibrinei. În procesul de retracţie o importanţă deosebită are trombostenina plachetară, care asigură scurtarea şi apropierea fibrelor de fibrină, atribuind cheagului o creştere pronunţată a rezistenţei la acţiuni mecanice chimice şi chiar la cele enzimatice – proprietăţi ce determină o hemostază eficace şi stabilă.

Astfel, coagularea declanşată, fiind un proces fermentativ, ar trebui să asigure transformarea întregii cantităţi de fibrinogen în fibrină. Totuşi, aseasta nu se întâmplă, datorită faptului că există sistemul anticoagulant şi

cel fibrinolitic, care, mai întâi de toate, nu limitează realizarea hemostazei în locul leziunii integrității vaselor (în acest loc sistemul fibrinolitic este blocat), mai mult decât atât, îndată după finisarea procesului de coagulare are loc dizolvarea surplusului de fibrină, limitând astfel răspândirea formării cheagului în circulația sanguină.

Sistemul anticoagulant cuprinde anticoagulanții primari şi un şir de inhibitori ai procesul de coagulare.

A) Anticoagulanții primari sau circulanți sunt: antiprotrombinaza şi antitrombinele. Antiprotrombinaza este unică în sânge şi acționează specific doar asupra tromboplastinei active, iar antitrombine sunt 4 (*fig. 32.3*).

Antitrombina I (AT I)	**Reprezintă fibrina propriu-zisă, care, după formarea cheagului, adsoarbe restul de trombină, transformând-o în forma inactivă, ceea ce împiedică formarea trombusului în afara zonei afectate a vasului.**
Antitrombina II (AT II)	**Reprezintă un complex ireversibil cu trombina, inactivând acțiunea acesteia. AT II constituie o proteină plasmatică ce formează aproximativ 25% din toată acțiunea antitrombinică a plasmei.**
Antitrombina III (AT III)	**AT III reprezintă principala proteină plasmatică în mecanismul de inactivare a trombinei. Ea constituie 75% din toată acțiunea antitrombinică a plasmei. În cazul în care AT III acționează de sine stătător, procesul de inactivare a trombinei se produce încet, iar în prezența heparinei procesul de inactivare e practic momentan. AT III este denumită şi cofactorul I al heparinei. At III posedă acțiune inhibitorie şi asupra factorilor plasmatici ai hemostazei: VII, IX, X, XI, XII, kalicreinei şi plasminei.**
Atitrombina VI (AT VI)	**Corespunde produşilor degradării fibrinei (PDF), care formează polimeri anormali, împiedică formarea tromboplastinei active, inhibă acțiunea plachetelor, aderarea, agregarea plachetară şi polimerizarea monomerilor de fibrină.**

Fig.32. 3. Anticoalulanții primari sau circulanți.

1. A n t i t r o m b i n a I (AT I) reprezintă fibrina propriu-zisă, care, după formarea cheagului, adsoarbe restul de trombină, transformând-o în formă inactivă, împiedicând formarea trombusului în afara zonei afectate a vasului.

2. A n t i t r o m b i n a II (AT II) reprezintă o proteină plasmatică ce formează un complex ireversibil cu trombina, inactivând acţiunea acesteia. AT II, constituie aproximativ 25% din toată acţiunea antitrombinică a plasmei).

3. A n t i t r o m b i n a III (AT III) reprezintă principala proteină plasmatică în mecanismul de inactivare a trombinei. Ea constituie 75% din toată acţiunea antitrombinică a plasmei. În cazul în care AT III acţionează de sine stătător, procesul de inactivare a trombinei se produce încet, iar în prezenţa heparinei procesul de inactivare e practic momentan, de aceea AT III este denumită şi cofactor al heparinei.

Mecanismul de inactivare a trombinei prin intermediul AT III constă în formarea unui complex ireversibil dintre molecula de trombină şi cea a AT III. Acest proces ireversibil este datorat legăturii chimice între centrul activ al trombinei – *serină* şi centrul activat al AT III – *arginină* (activarea este produsă de heparină). De menţionat că heparina posedă şi o acţiune inhibitoare asupra procesului de adeziune a plachetelor prin intermediul măririi potenţialului negativ al acestora, fapt ce conduce la o întârziere, la o încetinire a timpului vasculoplachetării. AT III posedă o acţiune inhibitorie şi asupra factorilor plasmatici ai hemostazei: VII, IX, X, XI, XII, kalicreinei şi plasminei. (*fig. 32.4.*)

4. A n t i t r o m b i n a IV (AT IV) corespunde produşilor degradării fibrinei (PDF), care, acţionând asupra monomerilor de fibrină, conduce la blocarea polimerizării acesteia, împiedică transformarea fibrinogenului în fibrină, formează polimeri anomali, inhibă aderarea la agregarea plachetară.

B) Antifactorii reprezintă nişte inhibitori patologici, formaţi ca rezultat al mecanismelor imune. De ex., antifactorul VIII şi antifactorul IX constataţi, respectiv, în hemofilia A şi B. Aceşti antifactori se pot forma în urma transfuziilor repetate, îndelungate de concentrate plasmatice cu F VIII sau IX. Antifactorii pot fi şi:

- inhibitorii activării protrombinazei *(antifactorii XII, XI, IX, VIII, VII)*;

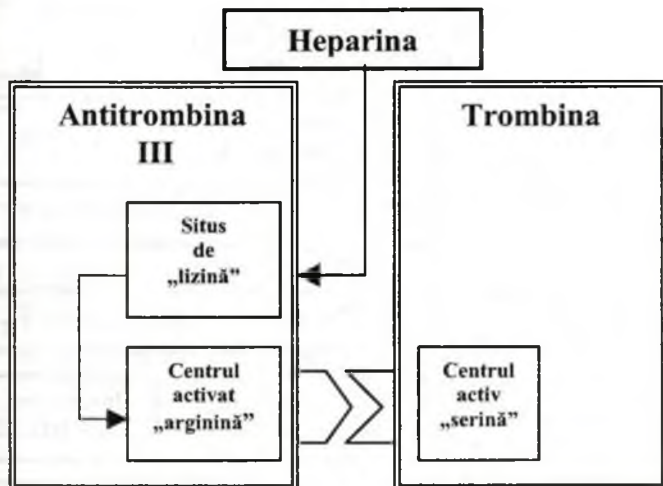


Fig. 32.4. Mecanismul de inactivare a trombinei.

- inhibitorii activării protrombinei *(antifactorii V, X,)*;
- inhibitorii transformării fibrinogenului în fibrină etc.

Sunt determinaţi şi antifactori la tromboplastină, la F III, F IX, XII, XIII etc. Acţiune anticoagulantă posedă şi aşa-numita proteina-C, care deprimă activitatea factorilor plasmatici (V şi VIII) (*fig. 32.5*).

Sistemul fibrinolitic. Fibrinoliza poate fi fiziologică şi patologică.

Fibrinoliza fiziologică este un proces fiziologic, declanşat de fibrinogeneza fiziologică strict localizată cu disoluţia cheagului şi degradarea enzimatică a surplusului de fibrină, finalizând astfel procesul de hemostază fiziologică.

Fibrinoliza patologică reprezintă o generalizare a reacţiei fibrinolitice, apărută în urma invadării organismului cu activatori, în condiţiile în care mecanismele inhibitoare devin insuficiente atât cantitativ, cât şi calitativ. Astfel, plasmina circulantă îşi exercită foarte pronunţat activitatea enzimatică, determinând apariţia unui sindrom proteolitic deosebit de grav.

Componentul principal al sistemului fibrinolitic este *plasmina* (fibrinolizina), dotată cu o puternică acţiune de hidrolizare asupra fibrinogenului şi fibrinei, asupra factorilor de coagulare V, VIII, IX şi protrombinei.

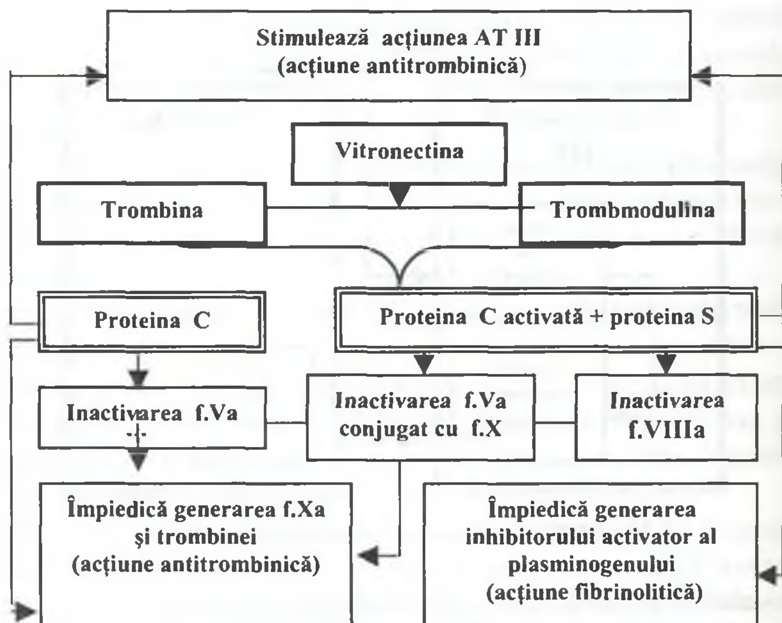


Fig. 32. 5. Acţiunea proteinei C şi S.

Plasmina se formează din precursorul inactiv al plasminei (*plasminogenul*) sub acţiunea activatorilor tisulari şi celor plasmatici.

Activatori plasmatici pot fi: f.XIIa, urochinaza, streptochinaza şi C1q.

Activatorii tisulari ai sistemului fibrinolitic sunt prezenţi în toate ţesuturile, dar într-o cantitate mai mare se constată în uter, rinichi, prostată, plămâni, ganglionii limfatici. Sursa principală de fibrinochinaze este endoteliul vascular.

Inhibitorii procesului de fibrinoliză sunt antifibrinokinazele, inhibitorii proteazelor (contricalul), precum şi complexul heparină-antitrombină. Procesul fibrinolizei cuprinde două etape:

a) activarea plasminogenului prin conversiunea lui în plasmina activă şi

b) degradarea proteolitică a fibrinei.

a) Activarea plasminogenului cu declanşarea procesului de fibrinoliză poate fi cauzată de: stresul fizic şi psihic, hipoxia şi necroza celulară şi tisulară, staza venoasă, traumatismele vasculare, toate stările însoţite de o hipersecreţie de catecolamine, mediatori chimici, amine biogene etc. (*fig. 32.6*).

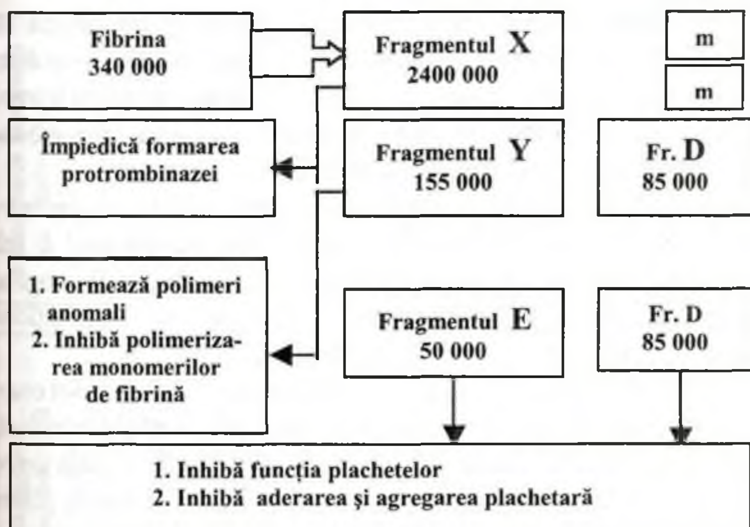


Fig. 32.6. Produşii de degradare a fibrinei şi acţiunea lor.

b) Degradarea fibrinei are loc prin intermediul acţiunii plasminei asupra moleculei de fibrină sau de fibrinogen, degradând-o într-o serie de polipeptizi, denumiţi produşi de degradare ai fibrinei (PDF).

Procesul de dezintegrare a fibrinei parcurge 3 etape.

În prima etapă, de la fibrină se desprind două segmente mici din lanţul α şi două segmente din lanţul β. Rămâne un segment mare denumit fragmentul X.

În etapa a II-a, de la fragmentul X se desprinde fragmentul D şi rămâne fragmentul Y.

În etapa a III-a, de la fragmentul Y se desprind fragmentele E şi D.

Astfel, dintr-o moleculă de fibrinogen consecutiv se formează cinci fragmente (X, Y, E, 2D), denumite *produşii de degradare ai fibrinei* (PDF).

Este demonstrat faptul că activarea moderată a sistemului fibrinolitic totdeauna este însoţită de o intensificare a procesului de coagulare. Dacă însă are loc o activare pronunţată şi de lungă durată a activităţii fibrinolitice, aceasta din urmă, dimpotrivă, produce o hipocoagulare pronunţată. Acest mecanism este foarte complicat şi se referă la toate fazele procesului de coagulare.

De ex., produsul de dezintegrare a fibrinei din prima etapă (*fragmentul X*) împiedică formarea protrombinazei, iar *plasmina* distruge factorii plasmatici V şi VIII, fapt ce conduce la blocarea formării trombinei.

Produsul de dezintegrare a fibrinei din etapa a II-a (*fragmentul Y*) inhibă transformarea fibrinogenului în fibrină.

Produşii de dezintegrare a fibrinei din etapa a III-a – *fragmentele D* inhibă polimerizarea monomerilor de fibrină, *fragmentul E* inhibă agregarea plachetară, iar *plasmina* are acţiune litică şi asupra fibrinogenului, fapt ce în ansamblu împiedică toate fazele trombogenezei. De menţionat că fragmentele X şi Y sunt mai active decât D şi E (*fig. 32.7*).

În condiţii patologice, sub acţiunea diverselor cauze, se pot constata următoarele dezechilibre între procesele de fibrinoformare şi fibrinoliză:

a) declanşarea procesului de *hipercoagulare, sindromului trombotic,* cu formarea sporită de fibrină (trombusul se formează şi în vasele nelezate);

b) declanşarea *sindroamelor hemoragice,* apărute ca rezultat al procesului de *hipocoagulare* (trombusul nu se formează şi sângerarea nu se opreşte), sau ca rezultat al *fibrinolizei secundare* (trombul format uşor este distrus şi sângerarea se restabileşte);

c) asocierea paradoxală a trombozelor şi hemoragiilor, cu declanşarea *sindromului trombohemoragic*, este denumit şi *coagulopatie prin consum* sau *coagularea intravasculară diseminată (CID).*

32.1. Hipercoagularea. Sindromul trombotic

Starea de hipercoagulabilitate se produce prin mai multe mecanisme:

a) creşterea concentraţiei de procoagulanţi în sânge (de ex., se atestă în diverse patologii însoţite de concentraţii mari în sânge a catecolaminelor şi glucocorticoizilor, care, la rândul lor, pot conduce la sporirea sintezei de fibrinogen şi protrombină.

Se constată şi în septicemie, în sindromul comprimării îndelungate a ţesuturilor moi, în combustii masive cu ieşirea abundentă a tromboplastinei tisulare sau în stările însoţite de hemoconcentraţie prin creşterea numărului de trombocite şi ieşirea din acestea a factorilor plachetari;

b) surplusul de activatori ai factorilor coagulării, apărut de ex., în caz de şoc, septicemie, combustii etc.;

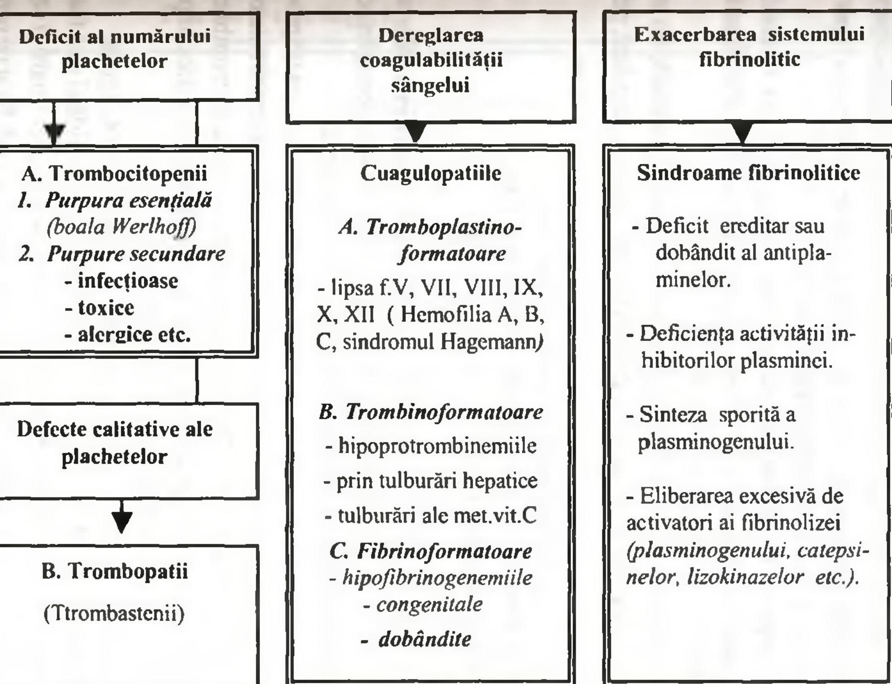


Fig. 32.7. Verigile patogenetice ale hipocoagulării.

c) reducerea concentrației sau oprimarea activității anticoagulanților (de ex., deficitul antitrombinei III, proteinei C şi S, apărut în insuficiența hepatică, deficitul de heparină în hiperlipoproteinemii etc.);

d) reducerea concentrației sau oprimarea activității factorilor fibrinolitici (de ex., deficitul de plasminogen sau surplusul de antiplasmine, care inhibă procesul fibrinolitic). (*fig. 32.8*)

E ştiut faptul că în condiții fiziologice există un echilibru foarte fin între sistemul hemostatic, pe de o parte, şi cel fibrinolitic şi anticoagulant, pe de altă parte.

Dezechilibrul între aceste procese conduce la:

- instalarea *trombozei (sindromul trombotic),* sau
- la apariția diverselor *sindroame hemoragice.*

32.1.1. Tromboza

Tromboza reprezintă un proces fiziologic, caracterizat prin formarea în timpul vieții pe pereții vaselor sanguine şi ai cordului a unui conglomerat solid din elementele figurate ale sângelui şi din fibrina stabilă.

Permanent, în organism are loc formarea de microtrombi, ca un proces compensator orientat spre stoparea hemoragiei din vasele microcirculatorii, fără a obtura lumenul acestora. Dacă, însă, formarea locală de trombi este excesivă, atunci tromboza poartă un caracter patologic, manifestat prin obturarea cu trombi a vaselor din zona respectivă.

Nu trebuie de confundat noțiunea de tromb cu cheagul sanguin.

În primul rând, trombul repezintă o formațiune mai solidă şi este foarte bine fixat pe peretele vasului, fiind rezultatul hemostazei primare şi celei secundare. Cheagul sanguin, în comparație cu trombul, e slab fixat pe pereții vaselor sau se mişcă liber în vase, fiind rezultatul numai al hemostazei secundare.

În al doilea rând, trombul se formează numai în timpul vieții şi numai în vasele sanguine, iar cheagul se formează şi în cavități, şi *post-mortem*, şi *in vivo*, şi *in vitro*.

Etiologia şi patogenia. Factorii cauzali ai trombozei sunt descrişi încă în secolul trecut sub aşa-numita *triada lui Virhow.*

1) Leziunea endoteliului vascular. Se produce sub acțiunea agenților fizici (trauma mecanică, curentul electric), chimici (clorura de sodium, de

Factorii etiologici

- ***Lipoproteinele*,** care activcază f. XII şi posedă acţiune stimulatoare asupra tromboplastinei.
- ***Exces de IgG si IgM*,** care posedă acţiune stimulatorie asupra ieşirii din plachete a procoagulanţilor concomitent cu activarea acestora.
- ***Traume masive* ale ţesuturilor moi.**
- ***Combustii, şoc, sepsis.***

Activarea excesivă a procoagulanţilor şi proagreganţilor

***Excesul de glucocorticoizi*,** care coduc la stimularea sintezei protrombinei, proaccelerinei, fibrinogenului etc.

-***Excesul de catecolamine*,** care produc spasmarea vasculară şi stimulează sinteza fibrinogenului.

- ***Leziunea locală a peretilor vasculari*** conduce la stimularea sintezei protrombinei, fibrinogenului f. XII etc.

Concentraţia sporită în sânge de procoagulanţi şi proagreganţi

- ***Hiperlipoproteinemia*** care conduce la diminuarea nivelului de heparină în sânge *(este adsorbită pe suprafaţa elementelor figurate şi complexelor imune).*
- ***Deficitul ereditar al antitrombinei (AT III).***
- ***Deficitul (AT III)*** cauzat de dereglarea sintezei ei în insuficienţa hepatică.
- ***Deficitul proteinei C si S*** cauzat de dereglarea sintezei lor în insuficienţa hepatică.

Cantitatea şi/sau activitatea diminuată a anticoagulanţilor

- ***Sinteza excesivă*** ereditară sau dobândită a antiplasminelor.
- ***Deficienta de sinteză*** a plasminogenului.
- ***Blocajul eliberării*** activatorului plasminogenului *(în boala membranei hialinei a nou-născutului).*
- ***Deficienta de sinteză*** a f. XII (Hageman).

Insuficienţa sistemului fibrinolitic

Fig. 32.8. Verigile patogenetice ale hipercoagulării.

fier, de mercur etc.) şi biologici (endotoxinele microorganismelor cu leziunea de origine inflamatorie sau metabolică).

Leziunea endoteliului vascular este considerată ca factor primordial în declanşarea trombozei, pentru că ea iniţiază activarea locală a factorilor „de contact", condiţionează creşterea adeziunii plachetare, apărută ca rezultat al dezgolirii fibrelor de colagen în zona leziunii, contribuie la ieşirea tromboplastinei tisulare care, în mod accelerat, pe calea extrinsecă, în prezenţa factorilor VII, V şi X, este convertită în tromboplastina activă.

În zona lezată a vasului, protrombina, sub acţiunea tromboplastinei active, este transformată în trombină, care menţine agregarea ireversibilă a plachetelor. Totuşi, trebuie subliniat că sub noţiunea de lezare a peretelui vascular se are în vedere nu numai lezarea mecanică a acestuia, dar şi activarea endoteliului vasular, de ex., în septicemie şi diferite forme de şoc, factorul necrozei tumorale poate activiza trombogeneza şi coagularea fără alterarea vaselor. Aceasta se explică prin faptul că în asemenea condiţii are loc micşorarea rezistenţei trombocitare şi inducţia vâscoasă la nivelul endoteleocitelor şi trombocitelor. Mai mult decât atât, se presupune că alterarea vasului poate provoca tromboza şi fără ceilalţi factori ai triadei lui Virhow.

A. Гайтон (1989) a demonstrat că în cazul în care are loc predominarea factorilor hemostatici, ataşaţi de o stază sanguină îndelungată, formarea chiagului se produce şi fără lezarea vasului. Este clar că în astfel de circumstanţe sunt incluse mecanismele coagulării, dar nu ale trombogenezei.

2) Încetinirea curentului sanguin (staza venoasă) este un factor secundar al trombogenezei, care favorizează procesul de coagulare prin intermediul hipoxiei, produşilor intermediari, acidozei locale, agregării trombocitare şi eritrocitare etc. Acest factor este mai important în apariţia trombozelor postoperatorii în venele membrelor inferioare.

3) Factorii sanguini plasmatici şi celulari sunt la fel factori secundari ai trombogenezei, care, prin creşterea concentraţiei lor în sânge, pot determina hipercoagularea.

Deosebim tromb alb, roşu şi mixt.

Trombul alb parietal este format în urma procesului de adeziune şi agregare a trombocitelor şi leucocitelor, mai frecvente întâlnit în artere, conţine

o cantitate minimă de fibrină şi nu conţine eritrocite, este destinat stopării hemoragiei din vasele microcirculatorii.

Trombul roşu este constituit din eritrocite cuprinse în filamentele de fibrină, formată în cantităţi mai mari în faza hemostazei secundare, se formează mai rapid şi mai frecvent în vene, este destinat opririi hemoragiei din vene şi artere.

Trombul mixt rezultă în cazul în care procesul de formare a trombului a fost întrerupt de mai multe ori cu alternarea hemostazei primare şi celei secundare, trombii fiind constituiţi din straturi albe şi roşii. E ştiut faptul că formarea de trombi în vene se constată mai frecvent decât în artere şi se explică aceasta prin fapul că circulaţia sanguină în vene e mai lentă, ceea ce favorizează procesele fermentative ale hemostazei. В. Шанин (1996) consideră că una din cauzele incidenţei mărite a trombogenezei în vene constă şi în faptul că venele sunt lipsite de receptori pentru endorfine – reglatori endogeni contrapuşi diverşilor factori cu acţiune trombogenă asupra vaselor.

Consecinţele trombozei

Gradul de obturare a lumenului vasului în mare măsură va determina severitatea perturbărilor apărute în tromboză. Obturarea arterelor va conduce la formarea trombului în artere şi apariţia *ischemiei* cu toate consecinţele ei. De exemplu, la obturarea rapidă a arterelor are loc apariţia infarctului. În cazul în care ischemia se desfăşoară mai îndelungat are loc dezvoltarea circulaţiei colaterale, ceea ce împiedică apariţia proceselor distrofice.

Obturarea, închiderea venelor va conduce la formarea trombului şi la instalarea stazei venoase. Dacă vena este inflamată, iar trombul este intravenos şi aderent la vas, e vorba de aşa-numita *tromboflebită*. Dacă, însă, vena este neinflamată, atunci trombul aderă parţial la vas, prosesul fiind denumit *flebotromboză*, în care trombul format are o marcată tendinţă emboligenă.

Rezoluţia trombusului. Trombusul se poate solda cu următoarele consecinţe:

1. Organizarea trombusului e caracterizată prin substituirea trombusului cu ţesut conjunctiv şi trainic fixat în vas. Gradul de dereglare a circulaţiei

sanguine va depinde de diametrul trombusului şi al vasului şi de locul unde el a fost format.

2. Transformarea trombusului în embol

Trombusul desprins de la vas este transportat cu curentul sanguin în alte regiuni, unde poate obtura vasele respective şi produce tulburări locale ale circulaţiei sanguine.

3. Canalizarea trombusului. În cazul în care trombusul e poros, iar presiunea sângelui în vas e mare, sângele poate forma un canal în trombus şi restabili parţial circulaţia sanguină.

4. Ramolismentul purulent al trombusului. Infectarea trombusului poate declanşa inflamaţia purulentă. De la tromb se vor desprinde particule mici cu transformarea acestora în tromboemboli, care pot obtura vasele cu diametrul mic, mai mult, ei vor contribui la diseminarea microorganismelor în diverse organe şi ţesuturi.

5. Resorbţia trombusului conduce la restabilirea circulaţiei sanguine.

32.1.2. Sindromul trombotic reprezintă o hipercoagulabilitate severă cu extinderea procesului hemostatic din zona lezării vasculare locale, provocat fie de un exces al mecanismelor hemostatice, fie de o deficienţă a mecanismelor fibrinolitice şi anticoagulante.

Starea de hipercoagulabilitate se constată la mărirea concentraţiei de trombină, tromboplastină, de fibrinogen, factorilor XII, XI, VIII, V etc., la fel ca şi în cazul în care are loc creşterea numărului de *trombocite* peste 400.000/mm^3 sânge. Mai frecvent o astfel de hipercoagulabilitate se poate instala în toate procesele patologice însoţite de hemoconcentraţie.

Hipercoagularea poate fi declanşată şi la administrarea îndelungată a preparatelor medicamentoase, de exemplu, a catecolaminelor, sau prostaglandinelor (PgF_{2a}, PgE_2), care stimulează agregarea plachetară.

Uneori hipercoagulabilitatea se poate instala chiar la tratarea trombozelor. De exemplu, tratarea efectuată un timp îndelungat cu heparină conduce la reducerea cantităţii de antitrombină III, iar tratarea îndelungată cu preparate fibrinolitice determină micşorarea cantităţii de plasminogen. În aceste situaţii, hipercoagulabilitatea apare ca rezultat al insuficienţei sistemului anticoagulant şi celui fibrinolitic, situaţie întâlnită frecvent în ateroscleroză, boala hipertonică, infarct miocardic, stres îndelungat etc.

Astfel, trauma operatorie, complicațiile respiratorii și hemodinamice, apărute în timpul intervențiilor chirurgicale, pot fi considerate ca factori de risc în instalarea stării de pretromboză.

Indicii caracteristici pentru starea de pretromboză:

- scurtarea timpului de coagulare,
- scurtarea timpului de recalcifiere (*timpul Howell*),
- creșrerea toleranței plasmei la heparină,
- creșterea concenrației de fibrinogen în sânge
- mărirea indexului protrombinic,
- micșorarea activității fibrinolitice a sângelui etc.

32.2. Hipocoagularea. Sindroamele hemoragice

Starea de hipocoagulabilitate poate fi determinată de mai mulți factori prin diverse mecanisme: micșorarea concentrației în sânge a procoagulanților, sinteza insuficientă sau calitativ modificată a procoagulanților, activarea exagerată a sistemului anticoagulant sau(și) activarea exagerată a sistemului fibrinolitic. (*fig. 32.9*) Hipocoagulabilitatea instalată prin aceste mecanisme are tendința către sângerări repetate, care pot să apară în urma unor leziuni neînsemnate (înțepături, tăeturi, lovituri etc.), fenomenul fiind denumit *sindrom hemoragic*. În cazul în care aceste sângerări se repetă foarte frecvent, procesul poartă denumirea de *diateze hemoragice*. În funcție de etapele principale ale procesului de hemostază, sindroamele hemoragice se pot clasifica în 5 grupe mari:

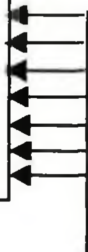
1. Sindroame hemoragice determinate de alterări structurale și perturbări funcționale ale vaselor din sectorul microcirculației, denumite *vasculopatii* sau *purpure vasculare*.

2. Sindroame hemoragice determinate de micșorarea numărului de plachete sau de modificări calitative ale acestora, denumite respectiv *trombocitopenii și trombocitopatii*.

3. Sindroame hemoragice apărute ca rezultal al carenței de factori ai coagulării, denumite *coagulopatii.*

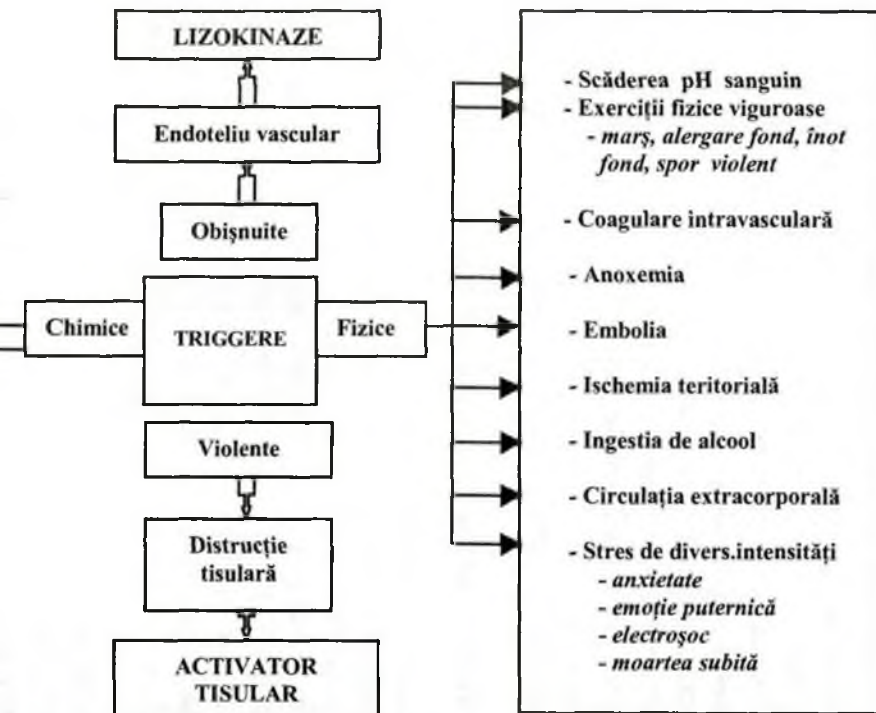
4. Sindroame hemoragice determinate de un exces în circulație a anticoagulanților.

HIPERTENSOARE
- Epinefrina
- Norepinefrina
- Fenilefrina
- Pitresina
- Adrenalina
- Serotonina
- Efedrina



HIPOTENSOARE
- Acidul nicotinic
- Pirogenii
- Estrogenii
- Androgenii
- Acetilcolina
- Heparinoizii
- Carbacolui
- Nitritul de amil





Fif. 32.9. Declanşatorii fibrinolizei.

5. Sindroame hemoragice datorite unei activităţi fibrinolitice excesive, denumite *sindroame fibrinolitice*.

În funcţie de etapele principale ale procesului de hemostază, sindroamele hemoragice pot fi de origine vasculoplachetară şi plasmatică. Primele două grupe de sindroame hemoragice (vasculopatiile sau purpurele vasculare, trombocitopeniile şi trombocitopatiile) formează aşa-numitele sindroame hemoragice de origine vasculoplachetară, iar grupele 3, 4, 5 – sindroame hemoragice de origine plasmatică.

Foarte rar sindroamele hemoragice apar ca rezultat al deficienţei unui singur factor (de exemplu, defectul peretelui vascular în purpura Henoch-Schonlein). De cele mai multe ori, sindroamele hemoragice sunt determinate de o deficienţă a mai multor factori (de ex., insuficienţa de factori ai coagularii, trombocitopenia şi creşterea fragilităţii vasculare determină sindroamele hemoragice din bolile cronice hepatice).

32.2.1. Sindroame hemoragice de natură vasculară

Vasculopatiile sau purpurele vasculare reprezintă sindroame hemoragice determinate de alterări structurale şi perturbări funcţionale ale peretelui vascular, factorii plachetari şi cei plasmatici fiind, de regulă, nemodificaţi.

Etiologia şi patogenia. Vasculopatiile după etiologie pot fi ereditare sau dobândite. Acţiunea patogenă fie a factorilor ereditari, fie a altor factori nocivi, produc tulburari trofice la nivelul peretelui vascular, de obicei, al capilarelor, determinând creşterea permeabilităţii acestora, cu instalarea sindromului hemoragic.

32.2.2. Sindroame hemoragice de natură trombocitară

Trombocitopeniile reprezintă sindroame hemoragice, apărute prin deficit de plachete fie ca rezultat al trombocitopoiezei insuficiente, fie ca rezultat al distrucţiei sau al consumului mărit al acestora.

Trombocitopenia poate fi de origine primară, caracterizată prin formarea insuficientă de plachete, ca rezultat al tulburării funcţiei aparatului megacariocitar al măduvei osoase, de ex., în hipo- sau aplazia medulară cu cauze concret determinate, ca: acţiunea radiaţiilor ionizante,

invaziei leucemice (de ex., în leucemii), acțiunea izotopilor radioactivi, virusurilor etc.

În unele circumstanțe, trombocitopoieza insuficientă poate să apară și ca rezultat al deficitului de factori necesari în maturația celulară (de ex., deficitul de vitamină B_{12}, acid folic etc.) cu formarea insuficientă nu numai a plachetelor, dar și a celulelor celorlalte serii celulare din măduva osoasă.

Trombocitopenia poate să fie de origine periferică, caracterizată prin micșorarea numărului de plachete în sângele periferic și apărută ca rezultat al distrugerii exagerate a plachetelor fie prin mecanism imunologic, fie prin sechestrarea plachetelor și distrugerea acestora la nivelul splinei cu instalarea *hipersplenismului*. În alte cazuri, trombocitopenia poate să apară ca rezultat al unui consum exagerat de plachete (de ex., în sindromul de coagulare intravasculară diseminată) sau în urma pierderii trombocitelor (de ex., în hemoragii severe).

De regulă, mecanismul imun se constată în trombocitopenia primitivă (*boala Werlhov*), caracterizată prin distrugerea plachetelor la nivelul splinei de autoanticorpii antitrombocitari (IgG).

Trombocitopenia poate fi determinată și de o hipersensibilizare apărută la acțiunea unor substanțe medicamentoase (de ex., sedativelor, sulfamidelor, kinidinei, kininei, tetraciclinei, preparatelor antihistaminice etc.) care, acționând ca haptene, împreună cu unele proteine plachetare, formează autoantigene. Astfel, anticorpii în prezența haptenei acționează asupra complexului trombocit-medicament prin distrugerea plachetelor.

Trombocitopenia se întâlnește și în disfuncții splenice concomitent cu reținerea plachetelor normale și distrugerea acestora la nivelul splinei (de ex., în hepatita cronică, ciroza hepatică splenomegalică etc.). Mai mult decât atât, în diverse boli, însoțite de hipertensiunea portală, are loc stagnarea sângelui portal, conducând la activarea sistemului macrofagal, elaborarea de macrofage și distrugerea intensă a plachetelor.

Trombocitopatiile reprezintă sindroame hemoragice determinate de modificările calitative ale plachetelor. La baza trombocitopatiilor stau două defecte plachetare principale.

Primul defect constă în dereglarea reacției "de eliberare" din plachete a ADP și tromboplastinei plachetare (FP_3).

A doua anomalie constă în lipsa răspunsului plachetar la ADP, fenomenul fiind denumit *"trombastenie"*.

Deci, în trombocitopatii şi trombastenii apar atât tulburări ale formării şi acumulării de factori trombocitari, cât şi tulburări fizico-chimice ale membranelor plachetare. Ca rezultat, se reduce capacitatea trombocitelor de a adera la suprafaţa vasului lezat şi de a forma agregate, mai mult decât atât, aderarea plachetelor este posibilă şi la suprafaţa necolagenă a endoteliului.

În unele cazuri, plachetele funcţional normale nu aderă la colagen din cauza defectului ereditar al receptorilor de pe membrana plachetară (de ex., defectul ereditar al receptorilor pentru factorul Willebrand determină insuficienţa procesului de adeziune). În alte cazuri, insuficienţa procesului de adeziune se constată fără tulburarea procesului de agregare, fiind determinată genetic numai de deficitul factorului Willebrand.

Micşorarea capacităţii de agregare poate fi cauzată şi de tulburarea procesului de eliberare din plachete a serotoninei (FP_5), de patologia granulelor alfa din plachete, precum şi de deficitul corpilor denşi plachetari.

32.2.3. Sindroame hemoragice de natură plasmatică

Coagulopatiile reprezintă sindroame hemoragice apărute ca rezultat al deficitului ereditar sau dobândit al factorilor plasmatici ai coagularii. În functie de faza predominant afectată a procesului de coagulare, deosebim următoarele coagulopatii:

A. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a tromboplastinei (profaza).

B. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a trombinei (faza I).

C. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a fibrinei (faza a II-a).

A. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a tromboplastinei (profaza) include hemofiliile A, B, C.

Hemofiliile reprezintă boli ereditare, aparute la băieţi, dar transmise de către femei clinic sănătoase. Hemofiliile sunt determinate de sinteza insuficientă sau lipsa completă a unor factori plasmatici şi se caracterizează prin hemoragii abundente, provocate de cele mai mici traumatisme. În funcţie de natura factorului, care lipseşte, deosebim: hemofilia clasică A, hemofilia B şi hemofilia C.

Hemofilia clasică A este cea mai frecventă (80–90%) din numărul de hemofilii întâlnite. La baza acestei hemofilii stă defectul ereditar în sinteza globulinei antihemofilice (FVIII), boala fiind manifestată în funcţie de gradul deficitului FVIII. În cazul în care deficitul constituie mai puţin de 50% din manifestările clinice, de regulă, lipsesc. Numai lipsa FVIII poate conduce la instalarea unor hemoragii spontane repetate cu tendinţă spre recidive. Hemofilia clasică A se manifestă prin hematoame la nivelul ţesutului cutanat, muscular, articulaţiilor, precum şi prin hemoragii, care apar dupa mici manipulaţii dentare, de ex., după extirparea unui dinte etc. Boala se transmite recesiv, legată de cromozomul sexual X, ceea ce face ca boala să se manifeste la sexul masculin. La fetiţe, hemofilia se întâlneşte numai în cazul în care tata e hemofil, iar mama e transmiţătoare.

Hemofilia B are la bază deficitul F IX.

Hemofilia C este determinată de deficitul F XI.

Sunt descrise şi cazuri cu deficit ereditar al factorilor plasmatici I, II, V, VII, etc.

B. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a trombinei (faza I) apar în caz de leziuni hepatice, însoțite de dereglarea sintezei protrombinei (f.II) şi a factorilor plasmatici (f.VII, f.IX, f.X) dependenţi de vitamina K, care are rol de coferment al unei enzime carboxilante hepatice.

C. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a fibrinei (faza a II-a). În fazele avansate ale tulburării funcţiilor hepatice, se poate constata şi *hipofibrinogenemia* sau chiar *afibrinogenemia.* Hemoragiile apar în cazul în care nivelul de fibrinogen este sub 1,5% şi devin deosebit de periculoase după traumatisme sau în cursul intervenţiilor chirurgicale.

Sunt descrise şi aşa-numitele *fibrinogenastenii,* boli în care cantitatea de fibrinogen nu este modificată, însă este dereglat procesul de transformare a fibrinogenului în fibrină. Aceasta se explică prin formarea de anticorpi antifibrinogeni. Dacă are loc sinteza de fibrinogen cu structură modificată, fenomenul este denumit *disfibrinogenemie.* De menționat că hemoragiile pot apărea doar în cazurile în care nivelul de fibrinogen scade sub 80 mg%. Acest grup de coagulopatii include anomalii, care deregleează procesul de polimerizare a fibrinogenului sau procesul de stabilizare a polimerului primar de fibrină la fel ca şi deficitul de factor XIII (f. stabilazator al fibrinei), ce

conduce la instalarea sindromului hemoragic caracterizat prin cicatrizarea defectuoasă a plăgilor.

32.2.4. Sindroame hemoragice determinate de activarea exagerată a sistemului anticoagulant

Există sindroame hemoragice determinate de un surplus în circulaţie a anticoagulanţilor. De ex., activarea exagerată a sistemului anticoagulant apare în unele leucoze, boala actinică, şocul anafilactic, boli autoimune însoţite de o sinteză sporită de heparină, precum şi în metabolismul proteic dereglat care conduce la formarea de proteine calitativ modificate cu acţiune marcată anticoagulantă.

O activitate mărită a antitromboplasminelor se atestă în hepatitele cronice, în endocardita bacteriană subacută, ciroza hepatică, tuberculoză etc., determinând starea de hipocoagulabilitate în aceste maladii.

Este descris şi surplusul dobândit de factori anticoagulanţi, care inhibă, în special, activitatea f. VIII, constatată, de ex., la bolnavii cu hemofilia A. O situaţie asemănătoare se atestă şi la supradozarea protaminsulfatului folosit în scop de profilaxie şi tratament al trombozelor şi stărilor de hipercoagulabilitate.

Este cunoscut faptul că starea de hipocoagulabilitate poate apărea prin deficitul de aport, de absorbţie şi de utilizare a vitaminei K, necesare în sinteza hepatică de protrombină, proconvertină şi factor Stewart-Prower.

32.2.5. Sindroame hemoragice datorate activării exagerate a sistemului fibrinolitic

Sindroame fibrinolitice

Sindroamele hemoragice datorate unei activităţi fibrinolitice excesive sunt denumite şi *sindroame fibrinolitice*. Este cunoscut faptul că instalarea unei stări de hipercoagulabilitate conduce concomitent şi la stimularea sistemului fibrinolitic cu liza surplusului de cheag sanguin şi restabilirea microcirculaţiei.

Cauza nemijlocită, ce conduce la apariţia fibrinolizei excesive, este dezechilibrul dintre procesul de coagulare şi cel fibrinolitic cu predominarea fibrinolizei.

Deci, sindromul fibrinolitic se caracterizează printr-o eliminare pronunţată de activatori tisulari şi vasculari ai plasminogenului, cu o formare în exces de plasmină, contribuind astfel nu numai la scindarea fibrinei, dar şi a factorilor plasmatici V, VIII etc.

Activarea exagerată a sistemului fibrinolitic rezultă fie din eliberarea de activatori ai fibrinolizei din ţesuturile lezate direct sau indirect de agentul patogen, fie din deficitul inhibitorilor fibrinolizei. Uneori fibrinoliza exagerată e localizată la nivelul cheagului sanguin, ceea ce conduce la liza prematură a acestuia, cu hemoragie secundară. Alteori procesele fibrinolitice se produc intravascular, cu distrugerea excesivă a factorilor coagulării şi apariţia sindroamelor hemoragice severe.

32.2.6. Coagulopatii determinate de consumul exagerat al unor factori ai coagulării

Coagularea intravasculară diseminată (CID) reprezintă o asociere parodoxală a formării de trombi în vasele microcirculatorii (cu scăderea ulterioară a numărului de plachete şi factorilor coagulării) şi activării ulterioare a proceselor fibrinolitice secundare (cu instalarea hemoragiilor severe), tabloul clinic fiind determinat de procesul care predomină (*fig. 32.10*).

Etiologia. Există mai multe grupe de factori etiologici, ce pot conduce la declanşarea sindromului CID:

- *pătrunderea în sânge în cantităţi masive a tromboplastinei* tisulare sau a activatorilor acesteia din organele bogate în aceste substanţe (de ex., din uter, prostată, plămâni, pancreas etc.);
- *tulburarea proprietăţilor reologice ale sângelui* şi microcirculaţiei (de ex.,în şocul traumatic, sindromul hemoragic);
- *lezarea pereţilor vasculari cu eliberarea de factori declanşatori din endoteliu, plachete, eritrocite* şi ţesuturi cu accelerarea procesului coagulării (de ex., în caz de capilaropatii, septicemii, richetsioze etc.);
- *extinderea unei agregări masive de plachete* în microcirculaţie (de ex., în reacţiile imune şi autoimune, acumularea de metaboliţi şi substanţe biologic active (SBA) cu accelerarea procesului coagulării etc.).

Patogenia. Sindromul CID include următoarele faze:

a) faza de hipercoagulabilitate;

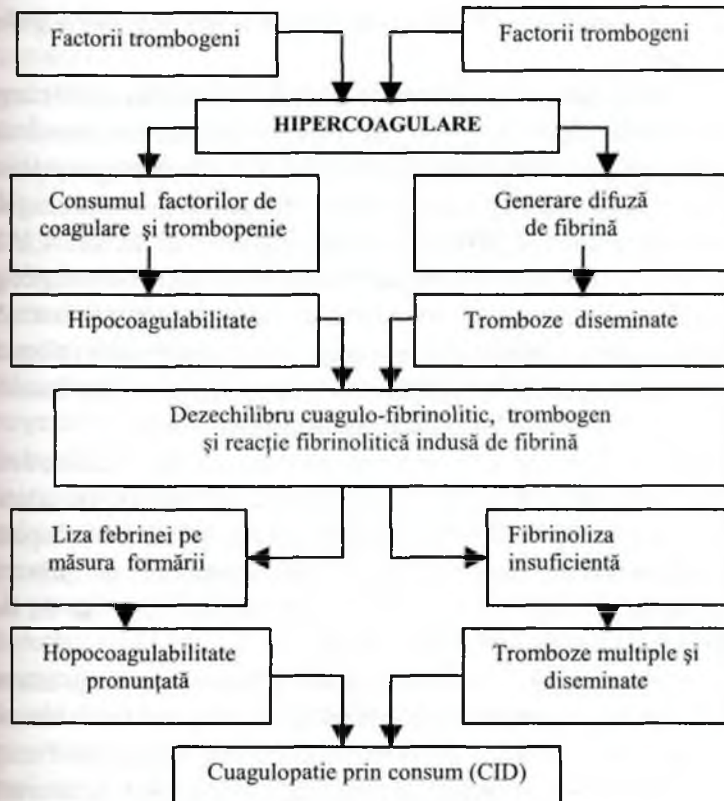


Fig. 32.10. Sindromul de coagulare intravasculară diseminată.

b) faza de hipocoagulabilitate sau coagulopatie prin consum, care, la rândul ei, include aşa-numita fază de tranziţie sau hipoafibrinogenemie;

c) faza finală.

Independent de factorul care a provocat sindromul CID, prima e *faza de hipercoagulabilitate,* caracterizată prin formarea de trombi în sistemul microcirculator cu o evoluţie mai gravă dacă formarea de cheaguri are loc în plămâni, rinichi şi ficat. Dacă procesul CID decurge generalizat şi sistemul fibrinolitic nu e în stare să scindeze aceste agregate de fibrină, începe o epuizare a tuturor sistemelor: coagulant, anticoagulant şi fibrinolitic – se instalează a

doua fază, denumită *faza de hipocoagulabilitate* sau *faza de coagulopatie prin consum.*

Faza de tranziție se caracterizează prin istovirea sistemului coagulant și a celui aticoagulant. În această fază are loc diminuarea numărului de plachete și cantității de fibrinogen, antitrombină III, plasminogen și plasmină. În schimb, factorii anticoagulanți secundari formați în procesul coagulării – fragmentele peptidice A și B și produșii de degradare ai fibrinei X, Y, E, 2D sunt în sânge în exces, determinând instalarea sindroamelor hemoragice grave.

Faza finală poate să se dezvolte în două variante: absolut nefavorabilă și relativ nefavorabilă. Ultima variantă se constată în cazul în care se efectuează o corecție reușită a indicilor hemostaziei, dar și în acest caz pot să apară manifestări legate de consecințele trombozei în arborelul microcirculator.

Așadar, sindromul CID se constată în traumatisme, în caz de decolare prematură a placentei, în moartea intrauterină a fătului, în șoc, adenom al prostatei, leucemii mieloide și limfoide, adenocarcinom, ciroza hepatică, în intervențiile pe cord efectuate cu circulație extracorporală, etc., prin urmare, în afecțiunile în care se instalează o eliberare marcată de factori tromboplastinici și activatori ai fibrinolizei.

La instalarea CID este necesar de a lua în considerare și antrenarea în acest proces a așa-numiților "factori însoțitori" în procesul de hemostază, cum sunt: kininele, leucocitele, sistemul complementului etc. Funcția de integrare a acestor factori însoțitori este realizată de FXII. Activarea FXII are acțiune stimulantă nu numai asupra procesului de coagulare, dar și asupra sistemului fibrinolitic și a celui kininoformator. Mai mult, proteazele tisulare și plasmina activează componentele C1 și C2 ale complementului, conducând la lezarea membranelor celulare cu o ieșire și mai pronunțată a proteazelor.

Prin intermediul complementului și factorilor plachetari în acest proces sunt implicate și leucocitele, activarea cărora conduce la o sinteză și secreție suplimentară de mediatori (leucotriene, factorul activator al plachetelor) și enzime proteolitice. Substanțele biologic active, în afară de posibilitatea de a activa procesul de coagulare, posedă și acțiunea de a produce reacții cu caracter local sau generalizat asupra musculaturii netede a vaseleor, bronșiolelor și intestinului (de ex., leucotrienele conduc la spasmarea bronșiolelor, vaselor pulmonare, cerebrale, atrerelor coronariene).

Astfel, în organismul bolnavilor cu CID se acumulează o cantitate foarte mare de cataboliţi proteici şi SBA cu marcante capacităţi toxice. Se produce o "explozie proteazică", impunând o terapie patogenetică raţională – înlăturarea din sânge a acestor protease, precum şi reducerea formării acestora (prin intermediul administrării inhibitorilor proteazici).

Unii autori (Д.Д. Зербино şi Л.Л. Лукасевич, 1989) consideră că coagularea intravasculară poate avea un caracter local cu formarea trombilor în sistemul microcirculator, spre deosebire de tromboză, în care formarea trombilor are loc în vasele mari, deşi în ambele cazuri, factorii declanşatori sunt unici.

Mai mult decât atât, s-a constatat că sindromul CID nu totdeauna parcurge cele 4 faze. Uneori, el finisează la faza de hipercoagulabilitate. În alte condiţii, are loc şi activarea procesului fibrinolitic, combinându-se cu hipercoagulabilitatea în diferite proporţii. De ex., în procesele tumorale coagularea intravasculară locală se constată în vasele microcirculatorii ale tumorii primare, în vasele organelor afectate de tumoare etc.

În patogenia CID persistă mecanisme care cu greu pot fi explicate. De ex., la declanşarea CID în unele organe vasele microcirculatorii sunt antrenate totalmente în proces, în alte organe – parial, iar în a 3-a variantă – organele rămân intacte. La fel inexplicabil rămâne şi mecanismul declanşării coagulării intravasculare predominant locale – în unele cazuri şi al celei predominant generalizate – în alte cazuri.

Prin urmare, aceste fenomene şi variante ale coagulării în sistemul microcirculator (fie localizate sau diseminate) trebuie să fie studiate şi analizate nu izolat unul de altul, dar ca un proces unic (unitar), foarte complicat denumit *echilibrul fluidocoagulant al sângelui,* care include pe de o parte, hemostaza primară şi secundară, iar pe de altă parte, sistemul anticoagulant şi cel fibrinolitic.

32.2.6.1. Principiile terapiei coagulării intravasculare diseminate (CID)

Terapia patogenetică a coagulării intravasculare diseminate (CID) include:

- ***terapia etiotropă*** – include înlăturarea factorului nociv, care a provocat CID;

- ***terapia patogenetică*** – prevede corecţia patogenetică a principalelor verigi patogenetice dereglate ale hemostaziei, cum ar fi:

- *restabilirea volumului sângelui circulant*, în cazul în care hemoragia continuă;

- *normalizarea proprietăţilor coagulante, anticoagulante* şi *fibrinolitice ale sângelui*, care include în faza iniţială oprimarea procesului de coagulare prin administrarea heparinei, ţinându-se cont mai întâi de faptul că eficacitatea acesteia va depinde de prezenţa obligatoric în sânge a antitrombinei III. În al doilea rând, heparina se va administra în doze mici pentru a nu intensifica hemoragia;

- *restabilirea factorilor consumaţi* prevede, din punct de vedere patogenetic, transfuzia plasmei native, care conţine cantităţi necesare de antitrombină III, fibrinogen, plasminogen şi alţi factori necesari. De menţionat faptul că transfuzia sângelui conservat de mult timp este contraindicată, întrucât el conţine un număr mare de plachete şi eritrocite de acum agregate, mai mult decât atât, în acest sânge nu se păstrează în starea activă mulţi factori ai sistemului coagulant;

- *lichidarea consecinţelor CID* se efectuează paralel cu corecţia acidozei metabolice, hipoxiei, dismetabolismelor pentru a preîntâmpina instalarea insuficienţei renale, hepatice, respiratorii etc.

32.2.6.2. Teste obligatorii pentru depistarea sindromului CID

А. П. Зильбер propune următorele teste obligatorii:

1. Dacă sângele bolnavului se coagulează în eprubetă timp de 8–10 minute – sindromul CID lipseşte.

2. Dacă sângele bolnavului se coagulează în eprubetă timp de 1–2 minute – se poate presupune instalarea primei faze a sindromului CID.

3. Dacă sângele bolnavului nu se coagulează în eprubetă şi trombul străin se dizolvă, aceasta denotă oprimarea coagulabilităţii, dar procesul de fibrinoliză continuă (şi poate să se intensifice).

4. Dacă sângele bolnavului nu se coagulează în eprubetă şi trombul străin nu se dizolvă, aceasta denotă epuizarea tuturor sistemelor plasmatice ale hemostazei.

5. Dacă sângele bolnavului (3 ml), adăugat într-o eprubetă cu trombină, se coagulează îndată, aceasta denotă că sângele bolnavului conţine cantitatea necesară de fibrinogen.

6. Dacă sângele bolnavului (3 ml), adăugat într-o eprubetă cu trombină se coagulează în 10 minute, atunci acest sânge conține doar 50% din fibrinogen în comparaţie cu valorile lui normale.

33. Fiziopatologia sistemului cardiovascular

Conf. univ. Andrei Iarovoi

Sistemul cardiovascular asigură irigarea optimă cu sânge a organelor şi țesuturilor, conform necesităților curente *(suficiența circulatorie).* Nivelul circulației sanguine este determinat de mai mulți factori: funcțiile cordului, tonusul vascular, volumul sângelui circulant şi proprietățile reologice ale sângelui. Pentru aprecierea cantitativă a suficienței circulației sistemice şi regionale este utilizat un şir de indici fiziologici, obținuți prin investigații instrumentale sau determinați prin calcule (tabelul 33.1).

Tabelul 33.1

Indicii de bază ce caracterizează funcția aparatului cardiovascular

Indicii	Valoarea
Tensiunea arterială diastolică, *mm Hg*	65–85
Tensiunea arterială sistolică, *mm Hg*	110–120
Debitul sistolic (în repaus), *ml*	60–75
Debitul cardiac, *litri*	4,0–5,0
Viteza circulației sanguine în arterele mari, *cm /sec*	13–15
Viteza circulației sanguine în capilare, *mm /sec*	0,3
Viteza circulației sanguine în venele cave, *m /sec*	0,2
Timpul de circulare a sângelui, *sec*	20–23

Tulburările funcțiilor cordului, ale tonusului vascular, modificările în sistemul sanguin pot conduce la perfuzia insuficientă a organelor inferioare, conform necesităților curente la dezvoltarea insufucienței circulatorii.

Insuficiența circulatorie prezintă o astfel de situație, în care sistemul cardiovascular nu asigură nivelul necesar al irigației cu sânge a organelor și țesuturilor, nu asigură, deci, transportul cu sânge al oxigenului spre ele și substraturilor nutritive, precum și înlăturarea din țesuturi a bioxidului de carbon și altor metaboliți.

În funcție de factorul patogenetic principal, se disting următoarele tipuri de tulburări circulatorii:

a) tulburări circulatorii, ca urmare a insuficienței cardiace;

b) tulburări circulatorii, ca urmare a insuficienței vasculare;

c) tulburări circulatorii, ca urmare a diminuării returului de sânge spre inimă.

33.1. Insuficienţa cardiacă

Insuficienţa cardiacă este o forma tipică a patologiei, determinată dc incapacitatea cordului de a asigura debitul sanguin, necesar acoperirii cerinţelor metabolice curente ale organismului. Insuficienţa cardiacă prezintă una din cele mai frecvente cauze de pierdere a capacităţii de muncă, ale invalidităţii şi decesului pacienţilor cu maladii ale sistemului cardiovascular.

Etiologia generală a insuficienţei cardiace. Factorii cauzali, ce provoacă tulburări ale funcţiei cordului şi insuficienţa cardiacă, pot fi împărţiţi în două grupe mari:

a) factori cardiaci:

- procese patologice în miocard şi consecinţele acestora (hipertrofie compensatorie, inflamaţie, distrofie, ischemie, infarct, sclerozare);

- procese patologice în endocard şi consecinţele acestora (defecte congenitale, inflamaţie, sclerozare, trombogeneză, stenozarea orificiilor, deformarea şi insuficienţa valvelor);

- procese patologice în pericard şi consecinţele acestora (pericardita, tamponada, sclerozarea, clasificarea);

- procese patologice în vasele coronariene (ateroscleroză, sclerozare, stenozare, dereglările tonusului vascular, tromboză, embolie);

- procese patologice în miocardul conductor şi consecinţele acestora (inflamaţie, distrofie, ischemie, infarct, sclerozare);

b) factorii extracardiaci:

- procese patologice în sistemul nervos central (emoţii negative frecvente, suprasolicitarea şi epuizarea sistemului nervos);

- procese patologice în glandele endocrine (hiper- sau hiposecreţia tiroidiană, suprarenaliană);

- procese patologice în sistemul sanguin (modificările volumului, compoziţiei şi proprietăţilor reologice ale sângelui);

- procese patologice în aparatul respirator (inflamaţie, emfizem pulmonar, pneumoscleroză).

Patogenia generală a insuficienţei cardiace. În funcţie de mecanismele de acţiune, multitudinea de factori cauzali ai insuficienţei cardiace pot fi grupaţi în trei categorii:

1) factorii ce lezează nemijlocit miocardul şi provoacă diminuarea contractilităţii sau a eficienţei contracţiei;

2) factorii ce lezează nemijlocit cordul şi provoacă perturbări ale diastolei şi umplerii diastolice;

3) factorii ce provoacă suprasolicitarea funcţională a miocardului (suprasolicitarea pompei cardiace prin rezistenţă sporită sau prin volum crescut).

Leziunile nemijlocite ale miocardului cu dereglarea funcţiei de contractilitate pot fi provocate de patru grupe de factori:

a) fizici (trauma miocardului, acţiunea curentului electric etc.);

b) chimici, inclusiv biochimici (concentraţii majorate de substanţe biologic active: adrenalină, tiroxină; doze exagerate de substanţe medicamentoase şi nemedicamentoase; substanţe ce provoacă decuplarea oxidării şi fosforilării, inhibitorii enzimelor sau inhibitorii transportului transmembranar al ionilor de Ca^{2+} la nivelul cardiomiocitelor; simpaticomimeticele, blocanţii transportului electronilor în lanţul respirator al enzimelor mitocondriale etc.);

c) biologici (microorganisme şi/sau toxinele lor, paraziţii).

d) insuficienţa sau lipsa factorilor necesari funcţionării normale a cordului: oxigenului, substraturilor metabolice, enzimelor, vitaminelor, în majoritatea cazurilor, această lipsă este consecinţa insuficienţei coronariene.

Insuficienţa cardiacă, ce se dezvoltă în rezultatul alterărilor nemijlocite ale cordului, se numeşte *dismetabolică.*

Leziunile nemijlocite ale cordului cu dereglarea umplerii diastolice au loc în procese patologice localizate în miocard (boli infiltrative, fibroză cardiacă, amiloidoză cardiacă, hemocromatoză, hipertrofie cardiacă), endocard (fibroelastoză) sau pericard cu scăderea complianţei miocardului, în stenoze atrioventriculare sau a orificiilor venelor cave.

În toate aceste cazuri, insuficienţa cardiacă se produce din cauza scăderii complianţei cordului şi disfuncţiei predominant diastolice, funcţia sistolică fiind mai puţin perturbată. Umplerea diastolică deficitară poate să apară şi în tahicardii severe cu scurtarea diastolei.

Suprasolicitarea funcţională a cordului prin rezistenţă sau prin volum se produce în valvopatii, hipertensiuni arteriale, hipervolemii etc.

Există şi forme *mixte*, în care alterările miocardului (de ex., miocardita) se asociază cu supraîncărcarea funcţională a cordului (de ex., insuficienţa valvulară).

33.1.1. Insuficienţa cardiacă prin alterări ale miocardului

Insuficienţa cardiacă poate fi o consecinţă a proceselor patologice, ce afectează nemijlocit miocardul. Acestea pot fi procese inflamatorii, distrofice, necrobiotice, sclerozare, defecte ereditare, procese imunopatologice, dishomeostazii electrolitice, dismetabolisme etc.

Factorii lezionali iniţiază procese patologice tipice la nivelul membranei celulare, nucleului, mitocondriilor, lizozomilor, ribozomilor, având drept consecinţă tulburarea funcţiei membranelor celulare, penuria energetică, dezechilibrări hidroelectrolitice, procese distrofice, necrobioza şi necroza celulară.

O astfel de insuficienţă cardiacă se caracterizează prin diminuarea primară a tensiunii parietale a miocardului, ceea ce se manifestă prin scăderea forţei şi vitezei de contracţie în sistolă şi relaxării în diastolă. Ca urmare a deficitului de contractilitate, cantitatea de sânge ejectată în fiecare sistolă (debitil sistolic) va scădea, iar volumul endsistolic (volumul de sânge restant, care nu este preluat în sistolă si rămâne în ventricul) va creşte. Cantitatea de sânge, care se acumulează în ventriculi la sfârşitul diastolei ulterioare, creşte, ceea ce va conduce la o dilatare exagerată a inimii (dilatare miogenă). Debitul cardiac nu mai poate fi menţinut şi se dezvoltă insuficienţa circulatorie, ca urmare a insuficienţei cardiace dismetabolice.

33.1.2. Dereglarea circulaţiei coronariene. Insuficienţa cardiacă coronarogenă

Inima este un organ cu activitate continuă, ceea ce face adaptibilitatea miocardului la hipoxie foarte limitată. Din această cauză, miocardul necesită un echilibru strict dintre aportul de oxigen şi substrate metabolice şi necesităţile metabolice curente. Acest echlibru este asigurat prin funcţionarea mecanismelor de autoreglare a tonusului arterelor şi debitului circuitului coronarian.

Necesităţile de oxigen în miocard constituie o funcţie lineară a următorilor factori:

- frecvenţa cardiacă;
- funcţia contractilă;
- tensiunea parietală sistolică.

Odată majoraţi, aceşti indici majorează cerinţele miocardului în oxigen şi substratele metabolice.

Aportul de oxigen la miocard este determinat de fluxul coronar. Rezultă, deci, că ischemia miocardică poate să se producă fie prin reducerea fluxului sanguin coronar, fie prin cerinţe excesive în oxigen ale miocardului, fie prin combinarea acestor două mecanisme.

Aportul de oxigen poate să se tulbure şi în cazurile în care scade capacitatea oxigenică a sângelui (anemie, methemoglobinemie etc.).

Insuficienţa coronariană este o formă tipică a patologiei cardiace, ce se caracterizează prin dezechilubrul dintre necesităţile în oxigen şi substrate metabolice în miocard şi aportul lor cu fluxul coronar, precum şi prin eliminarea inadecvată din miocard a metaboliţilor, ionilor, substanţelor biologic active.

Convenţional, toate varietăţile de insuficienţă coronariană pot fi împărţite în două grupe:

- reversibile (tranzitorii);
- ireversibile.

Tulburările reversibile ale circulaţiei coronariene se manifestă prin diferite variante ale anginei pectorale cu evoluţie clinică stabilă sau instabilă.

E important de menţionat că episoadele repetate de insuficienţă coronariană (chiar de scurtă durată – până la 3–8 min) determină apariţia în miocard a focarelor de necroză şi dezvoltare ulterioară a cardiosclerozei micronodulare.

Stoparea ireversibilă sau reducerea brutală de lungă durată a aportului sanguin prin artera coronară, într-o oarecare regiune a inimii, de regulă, se soldează cu mortificarea ţesutului respectiv – cu infarctul. În cazul în care pacientul supravieţuieşte, porţiunea necrotizată se substituie cu ţesut conjunctiv. Se dezvoltă cardioscleroza macrofocală.

33.1.2.1. Etiologia şi patogenia insuficienţei coronariene. Factorii cauzali ai insuficienţei coronariene pot fi grupaţi în două categorii:

1) factori ce determină dezvoltarea aşa-zisei *insuficienţe coronariene absolute* (determinată de aportul insuficient al sângelui spre miocard). Aceşti factori provoacă îngustarea sau obturarea completă a lumenului arterelor coronare şi, implicit, o reducere considerabilă a afluxului sângelui arterial spre miocard. Aceşti factori mai poartă denumirea de *coronarigeni.*

2) factori ce determină dezvoltarea *insuficienţei coronariene relative.* Aceşti factori provoacă sporirea considerabilă a cerinţelor şi a utilizării în miocard a oxigenului şi substratelor metabolice, care depăşesc aportul acestor ingrediente prin coronare. Aceşti factori se numesc *necoronarigeni.* O astfel de insuficienţă coronariană poate să se dezvolte atât în cazurile arterelor coronare modificate, cât şi nemodificate. Insuficienţa coronariană de acest fel poate să se dezvolte pe fundalul unui aflux coronorian normal sau chiar intensificat.

Insuficienţa coronariană absolută pote fi determinată de mai mulţi factori. Mai frecvent, aceştia sunt:

1) *leziuni ateroscleroase ale pereţilor arterelor coronare*;

2) *agregarea elementelor figurate ale sângelui* (în special, ale hematiilor şi ale plachetelor sanguine) şi formarea trombilor în arterele coronare;

3) *spasmul arterelor coronare* la stimularea alfa-adrenoreceptorilor;

4) *dereglarea raportului dintre factorii endoteliali vasoconstrictori* (endotelina) *şi vasodilatatori* (oxidul nitric, adenozina, prostaciclina);

5) *scăderea presiunii de perfuzie coronariană* (în tahicardii şi bradicardii severe, fibrilaţii atriale şi ventriculare, insuficienţa valvulară aortică, colaps, compresia coronarelor cu o tumoare, cicatrice, corp străin).

Insuficienţa coronariană relativă. Majorarea semnificativă a consumului de oxigen şi a substratelor metabolice poate condiţiona dezvoltarea insuficienţei coronariene şi în cazul în care arterele coronare nu sunt modificate, precum şi pe fundalul unui aflux coronar normal sau chiar sporit. Cel mai frecvent aceasta are loc la acţiunea factorilor următori:

1) *Intensificarea excesivă a funcţionării inimii.* Aceasta poate apărea la un efort fizic exagerat, la o tahicardie de lungă durată, în caz de crize hipertensive, hemoconcentraţii severe, hipervolemii. De menţionat că

accentuarea excesivă a funcționării inimii, la fel şi cauzele ce o produc, de regulă, determină şi activarea sistemului simpatoadrenal.

2) *Majorarea nivelului de catecolamine în sânge şi miocard* (în stres, feocromocitom hormonal activ etc.). Excesul de catecolamine (în special, adrenalinei) în miocard determină dezvoltarea efectului cardiotoxic, ce se produce consecutiv următoarelor fenomene:

a) consumul exagerat de oxigen şi substrat metabolic şi intensificarea semnificativă a funcţionării inimii;

b) scăderea randamentului proceselor de energogeneză şi, în legătură cu aceasta, consumul neproductiv al oxigenului şi al substratelor metabolice;

c) diminuarea fluxului coronar, din cauza reducerii timpului diastolei în tahicardie.

33.1.2.2. Mecanismele de alterare a miocardului în insuficienţa coronariană

Inima prezintă un organ, cerinţele metabolice ale căruia aproape integral sunt acoperite de procesele aerobiotice, din care cauză este foarte vulnerabilă la hipoxie.

Acţiunea oricăror factori patogeni antrenează mecanisme tipice universale de alterare a cardiomiocitelor: tulburarea proceselor de asigurare cu energie a cardiomiocitelor; generarea de radicali liberi şi alterarea aparatului membranar şi al sistemelor enzimatice ale cardiomiocitelor; dezechilibrul hidroelectrolitic; tulburările mecanismelor de reglare neuroendocrină a funcţiei unimii.

Tulburarea aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor prezintă factorul incipient şi unul din mecanismele lezionale principale în insuficienţa coronariană.

În cadrul insufucienţei coronariene se tulbură reacţiile de bază, care asigură cardiomiocitele cu energie: *resinteza macrofosfoergilor*, *transportul* lor din locul de sinteză (hioloplasmă şi mitocondrii) spre structurile efectoare (miofibrile, reticulul sarcoplasmatic, pompele ionice etc.) şi *utilizarea* lor.

În condiţiile de ischemie foarte curând se epuizează rezervele de oxigen, ceea ce determină reducerea concentraţiei de ATP şi a fosfocreatinei.

În insuficienţa coronariană se deregleazǎ nu numai energogeneza, dar şi transportul spre locurile de utilizare (structurile efectoare). Una din cauzele acestui fenomen poate fi pierderea de către cardiomiocite a izoenzimelor creatinfosfatkinazei.

Pentru compensarea deficitului de ATP sunt mobilizate căile anaerobe de producere a energiei (glicoliza anaerobă), eficienţa cărora este mult mai redusă şi nu compensează deficitul energetic. Ca urmare a intensificării glicolizei anaerobe în miocard, sporeşte conţinutul de lactat şi de alţi metaboliţi intermediari – se dezvoltă acidoza metabolică. Acidoza intra- şi extracelulară determină modificări esenţiale ale permeabilităţii membranelor pentru metaboliţi şi ioni, inhibiţia enzimelor, care asigură energogeneza, tulburarea sintezei structurilor celulare, deteriorarea transportului ionilor şi a substratelor metabolice.

Al doilea mecanism de alterare a cardiomiocitelor în insuficienţă coronariană este *alterarea membranelor şi sistemelor enzimatice celulare*. Mecanismele principale de alterare a membranelor şi enzimelor cardiomiocitelor sunt următoarele:

1) intensificarea excesivă a proceselor de peroxidare a lipidelor membranare şi acţiunea cardiotoxică a peroxizilor;

2) activarea excesivă a hidrolazelor cardiomiocitelor (proteazelor, lipazelor, fosfolipazelor) şi încorporarea în membranele cardiomiocitelor a produselor rezultate din hidroliza substratelor (acizilor graşi hidroperoxizilor lipidici);

3) inhibiţia proceselor de reparaţie a componentelor proteice şi lipidice membranare denaturate, precum şi a sintezei lor *de novo*.

4) modificarea conformaţiei moleculelor proteice şi lipidice, care se produc ca urmare a deficitului aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor;

5) tumefierea cardiomiocitelor şi extinderea excesivă şi microalterarea sarcolemei şi a membranelor organitelor celulare.

În ansamblu, alterarea membranelor şi enzimelor de către factorii indicaţi prezintă veriga principală, deseori – iniţială a patogeniei insuficienţei cardiace. Modificările fizico-chimice şi conformaţionale ale moleculelor proteice (structurale şi enzimatice), lipidice, fosfolipidice şi lipoproteice determină dereglări esenţiale, deseori ireversibile, ale structurii şi funcţiei membranelor

şi enzimelor, inclusiv a mitocondriilor, reticulului sarcoplasmatic, miofibrilelor, sarcolemei şi altor structuri, ce asigură realizarea funcţiei contractile a inimii.

Dezechilibrul hidroelectrolitic în cardiomiocite este al treilea mecanism patogenetic în insufucienţa coronariană.

Insuficienţa coronariană se caracterizează prin modificări esenţiale hidroelectrolitice în miocard: se tulburară conţinutul şi raportul dintre diferiţi ioni extra- şi intracelulari, repartiţia intracelulară a lor.

De regulă, dizionia se dezvoltă consecutiv sau concomitent cu perturbările reacţiilor de asigurare cu energie a cardiomiocitelor, precum şi la alterarea membranelor şi enzimelor lor. Dezechilibrul ionic, la rândul său, constituie temelia tulburărilor excitabilităţii, cuplării electromecanice, contractilităţii şi relaxării, ritmogenezei (procese fundamentale, ce au loc în miocard, dereglările cărora sunt foarte caracterictice pentru insuficienţa coronariană). Baza modificărilor menţionate o constituie fluxul ionilor de potasiu din cardiomiocitele ischemiate, acumularea în ele a ionilor de sodiu şi calciu, hiperhidratarea lor.

Dereglările mecanismelor de reglare a funcţiei cordului reprezintă, de asemenea, un mecanism patogenetic al insuficienţei coronariene.

În cadrul insuficienţei coronariene, modificările funcţiei cordului în ansamblu şi gradul de alterare a cardiomiocitelor depind nu numai de acţiunea lezională a factorilor patogeni ai ischemiei. În mare măsură, ele sunt condiţionate şi de tulburările mecanismelor ce reglează activitatea cordului.

În cadrul insuficienţei coronariene, activitatea mecanismelor reglatoare, în special, a celor simpatice şi parasimpatice, suferă modificări esenţiale, însă neuniforme. La etapele iniţiale ale ischemiei miocardului, de regulă, (deşi nu în toate cazurile), se constată activarea funcţiei sistemului simpatoadrenal. Aceasta se asociază cu sporirea în miocard a conţinutului de noradrenalină şi, în măsură mai mare, de adrenalină. În consecinţă, se dezvoltă tahicardia, creşte debitul cardiac, care, de regulă, scade imediat după instalarea episodului de insuficienţă coronariană. Dezvoltarea insuficienţei cardiace se caracterizează prin scăderea concentraţiei neuromediatorului sistemului nervos simpatic (noradrenalinei) în ţesuturile inimii. Aceasta este determinată, în special, de doi factori: în primul rând, se reduce sinteza noradrenalinei în neuronii sistemului nervos simpatic (în normă

circa 80% noradrenalină, care se găseşte în miocard, se sintetizează în neuronii sistemului nervos simpatic), în rândul al doilea – se deregleazǎ recaptarea de către terminaţiunile nervoase a noradrenalinei din fisura sinaptică.

Paralel cu aceasta, se pot activa şi influenţele parasimpatice. Însă, luând în considerare că la etapele iniţiale ale insuficienţei coronariene proprietăţile colinergice şi adrenergice ale miocardului suferă modificări relativ identice, efectele influenţelor simpatice predomină. La etapele mai avansate ale insuficienţei coronariene, deseori se constată reducerea în miocard a conţinutului de noradrenalină şi menţinerea nivelului sporit de acetilcolină. Totodată, se constată bradicardia, scăderea debitului cardiac, diminuarea vitezei de contracţie şi relaxare a miocardului.

Or, tulburările proceselor de asigurare energetică a cardiomiocitelor, alterarea aparatului membranar şi al sistemelor lor enzimatice, dezechilibrul hidroelectrolitic, perturbările reglării neuroumorale a funcţiei inimii determină, în ultima instanţă, diminuarea considerabilă a forţei şi vitezei de contracţie şi relaxare a cordului.

33.1.2.3. Efectele reperfuziei postocluzionale a miocardului

În ultimele decenii, pe o scară tot mai largă sunt folosite diferite metode chirurgicale şi medicamentoase de lichidare a stenozelor sau a ocluziilor ramurilor magistrale ale coronarelor.

Restabilirea fluxului sanguin prezintă unul din cele mai eficace procedee de întrerupere a acţiunii factorilor patogeni, ce provoacă ischemie şi lichidarea consecinţelor negative, consecutive acţiunii lor asupra cordului. La etapele iniţiale ale reperfuziei postocluzionale a miocardului deseori survin dereglări esenţiale ale ritmului cardiac (inclusiv fibrilaţia ventriculară), destabilizarea tranzitorie a indicilor circulaţiei sistemice şi regionale, modificarea multor parametri biochimici şi electrofiziologici. Efectele patogene se datorează alterărilor suplimentare, induse de factorii reperfuziei şi reoxigenării.

Printre mecanismele principale de alterare suplimentară a cardiomiocitelor din zonele reperfuzate pot fi menţionate următoarele:

1) Aprofundarea tulburărilor asigurării cu energie a celulelor miocardului reperfuzat la etapele resintezei, transportului şi utilizării energiei ATP. Supresiunea (reprimarea) proceselor de resinteză a ATP se

produce, în special, din cauza hiperhidratării, tumefierii şi distrugerii mitocondriilor din celulele miocardului reperfuzat. Aceasta din urmă se produce din cauza edemului osmotic al organitelor, extinderilor excesive şi ruperii membranelor lor în legătură cu acumularea excesivă în ele a ionilor (în special al calciului) şi a lichidului.

Creşterea conţinutului de calciu în mitocondrii este determinată de:

- intensificarea transportului postischemic de electroni consecutiv reoxigenării mitocondriilor (energia de transport al electronilor în acest caz este folosită pentru pomparea Ca^{2+} în mitocondrii);

- sporirea în mitocondrii a conţinutului de fosfor anorganic, care în mod activ fixează Ca^{2+};

- funcţionarea mecanismului $H^{+}-Ca^{2+}$ antiport.

Ionii de calciu nu numai că sunt hidrofili, dar şi decuplează oxidarea şi fosforilarea. În afară de aceasta, procesul de resinteză a ATP scade şi din cauza refluxului de ADP, AMP şi altor compuşi purinici din mitocondrii şi cardiomiocite în lichidul interstiţial. Mecanismul de transport al ATP se deregleează din cauza pierderilor enzimelor, care asigură transportul ATP din mitocondrii spre structurile efectoare ale cardiomiocitelor. Mecanismele de utilizare a energiei se deregleează din cauza reducerii ATP-azelor din cardiomiocite.

2) *Majorarea gradului de alterare a membranelor şi a enzimelor cardiomiocitelor.* Aceasta este o consecinţă a:

- intensificării consecutive a reperfuziei, a proceselor oxigendependente de peroxidare a lipidelor;

- activării de către Ca^{2+} a proteazelor, lipazelor, fosfolipazelor şi altor hidrolaze;

- edemului osmotic şi ruperii membranelor cardiomiocitelor şi organitelor lor.

3) *Agravarea dezechilibrului hidroelectrolitic.* Tulburările reperfuzionale ale proceselor de asigurare cu energie, alterarea membranelor şi enzimelor contribuie la acumularea în cardiomiocite a ionilor de sodiu şi calciu şi, implicit, a lichidului.

4) *Diminuarea eficacităţii influenţelor neuroumorale de reglare a funcţiilor cardiomiocitelor.*

Deci, la etapele iniţiale ale reperfuzici e posibilă prelungirea şi chiar aprofundarea alterărilor în zonele miocardice supuse acesteia.

33.1.2.4. Insuficienţa circulatorie cardiacă coronarogenă

Insuficienţa circulaţiei coronariane şi ischemia miocardică consecutivă are drept consecinţă o serie de tulburări metabolice şi structurale cu repercusiuni serioase asupra performanţelor funcţionale cardiace.

În ischemia miocardică se deregleazǎ funcţia diastolică, dar şi cea sistolică.

Funcţia diastolică. Consecutiv carenţei de energie, se reduce activitatea pompelor ionice şi întârzie repomparea ionilor de calciu din hialoplasmă în reticulul sarcoplasmatic şi în afara celulei. Acumularea excesivă a Ca^{2+} în hialoplasmă prelungeşte contracţia musculară, împiedicând, astfel, dilataţia diastolică. Scăderea compleanţei ventriculare şi sporirea rezistenţei la umplerea ventriculară contribuie la creşterea presiunii enddiastolice. Ca urmare, scade volumul enddiastolic, fapt ce conduce la reducerea volumului bătaie şi a debitului cardiac, contribuind, astfel, la dezvoltarea insufucienţei circulatorii.

Funcţia sistolică. În ischemia miocardică se produce diminuarea funcţiei contractile a miocardului. Diminuarea contractilităţii sistolice are la bază deficitul de ATP, acumularea ionilor H^+ cu acidoză intracelulară, care blochează combinarea Ca^{2+} eliberat din reticulul sarcoplasmatic cu tropamina, împiedicând astfel cuplarea actinei cu miozina.

Ca urmare a diminuării contractilităţii inimii, se reduce volumul sistolic şi debitul cardiac, ceea ce poate avea drept consecinţă insuficienţa circulatorie. Unul din mecanismele de compensare, orientat spre menţinerea debitului cardiac, este tahicardia. Însă tahicardia, prin scurtarea duratei diastolei, agravează deficitul fluxului coronar.

33.1.3. Insuficienţa cardiacă prin perturbări ale umplerii diastolice

Umplerea deficitară în diastolă (de origine cardiacă) prezintă un mecanism particular de geneză al insuficienţei cardiace.

Perturbări ale umplerii cordului în diastolă au loc în alterări ale miocardului, care conduc la scăderea compleanţei miocardului

(hemacromatoză, amiloidoză, fibroză, hipertrofie), endocardului (fibroelastoză) sau a pericardului (fibroză). Umplerea deficitară poate să apară şi în stenoze atrioventriculare sau ale orificiilor venelor cave. În toate aceste cazuri, funcţia sistolică este mai puţin compromisă. Insuficienţa cardiacă se produce din cauza scăderii compleanţei cardiace şi disfuncţiei *predominant diastolice.* Din cauza umplerii diastolice deficitare scade volumul enddiastolic, distensia fibrelor musculare este minimă şi, secundar, forţa contracţiilor cardiace scade (se dereglează acţiunea mecanismului Frank-Starling). Ambele mecanisme conduc la reducerea considerabilă a volumului bătaie şi a debitului sistolic, având drept consecinţă tulburări hemodinamice. Se instalează tulburări circulatorii, ca urmare a *insuficienţei cardiace diastolice.*

Patogenia. Această formă de insuficienţă cardiacă apare în legătură cu intensificarea rigidităţii pereţilor ventriculilor şi tulburarea relaxării lor.

În urma reducerii vitezei de relaxare a ventriculilor, are loc diminuarea umplerii cu sânge a lor în faza iniţială a diastolei. Volumul enddiastolic scăzut determină reducerea volumului bătaie şi a debitului cardiac, având drept consecinţă tulburarea circulaţiei sanguine. Activizarea rigidităţii, la rândul său, conduce la majorarea presiunii enddiastolice. Aceasta sporeşte sarcina atriilor în sistolă. Presiunea în atrii sporeşte, ceea ce determină dilatarea lor, intensificarea retrogradă a presiunii şi staza sanguină în venele pulmonare.

Insuficienţa cardiacă diastolică este însoţită de tulburări metabolice în miocard. Se dereglează asigurarea cu energie a structurilor contractile ale miocardului. Din cauza deficitului de energie, transportul activ transmembranar al electroliţilor este compromis, în special, al ionilor de Ca^{2+}. Reîntoarcerea Ca^{2+} în cisternele reticulului sarcoplasmatic devine dificilă, din care cauză relaxarea ventriculelor scade şi mai mult.

Funcţia contractilă a miocardului este compromisă, de asemenea. Contractilitatea miocardului scade în urma reducerii conţinutului de ATP-ze, a modificărilor izoformelor de miozină şi a proteinelor reglatoare.

Sporirea rigidităţii miocardului într-un mod anumit este determinată şi de conţinutul sporit de colagen în miocard.

În tahicardii severe cu scurtarea diastolei, în revărsări lichidiene pericardiace, umplerea diastolică este la fel insuficientă, deoarece inima nu reuşeşte sau nu poate să primească volumul necesar de sânge. Spre

deosebire de miocardiopatii, în astfel de cazuri, în miocard nu se constată modificări organice, iar umplerea diastolică deficitară este funcțională și nu organică.

Umplerea deficitară poate fi și de origine extracardiacă (hipovolemie de orice origine, vasodilatație generalizată, pneumotorax cu supapă etc.). În aceste cazuri se produce *insuficiența circulatorie,* dar nu insuficiența cardiacă.

33.1.4. *Insuficiența cardiacă prin suprasolocitarea funcțională a cordului*

33.1.4.1. Suprasolicitarea funcțională a cordului

Suprasolicitarea funcțională a cordului poate fi prin rezistență și volum.

Suprasolicitarea funcțională a cordului prin rezistență poate fi de origine cardiacă organică (de exemplu, stenoza aortică sau a trunchiului pulmonar, stenoza căilor de circulație intracardiacă a sângelui) și funcțională (de exemplu, în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă are loc obstrucția funcțională a căilor de circulație intracardiacă a sângelui). Suprasolicitarea funcțională a cordului prin rezistență de origine extracardiacă are loc la creșterea rezistenței periferice totale, opuse la flux (în hipertensiuni sistemice și pulmonare primitive sau secundare). În această categorie se include și hipervâscozitea sanguină. În toate aceste situații, cordul asigură circulația cu prețul dezvoltării unei presiuni mult mai intense, care să permită depășirea obstacolului.

Suprasolicitarea funcțională a cordului prin volum de origine cardiacă se produce în insuficiențe valvulare, defecte septale.

Cauzele extracardiace de suprasolicitare cu volum cuprind toate situațiile cu hipervolemie sau întoarcere venoasă sporită (șunturi arteriovenoase, hipertiroidie etc.).

Insuficiența cardiacă ce se dezvoltă în rezultatul suprasolicitării funcționale a pompei cardiace se numește *hemodinamică.*

Astfel, suprasolicitarea funcțională a cordului apare prin intensificarea rezistenței, pe care trebuie să o învingă pompa (postsarcinii) sau sporirea volumului sângelui, pe care trebuie să-l pună în circulație (presarcinii). În

ambele aceste cazuri, cel puțin în faza inițială, contractilitatea miocardică este normală, dar sarcina la care este supus cordul depăşeşte posibilitățile sale funcționale.

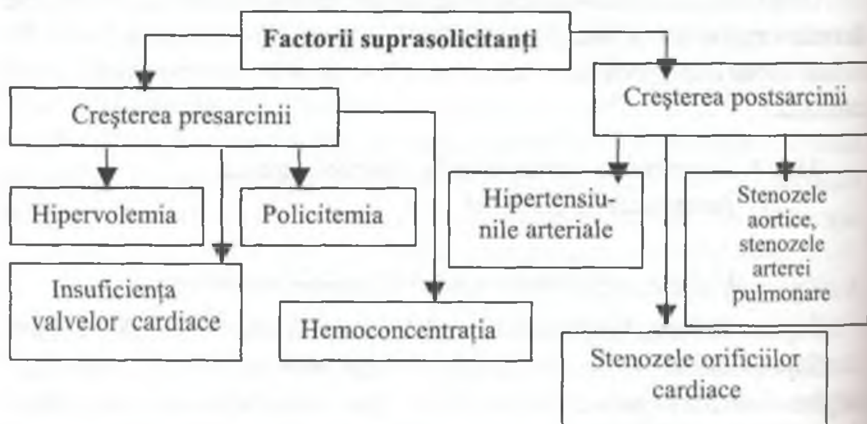


Fig. 33.1. Factorii de bază ai suprasolicitării funcționale a cordului.

În cadrul suprasolicitărilor cronice se includ mecanismele *care compensează deficitul funcțional cardiac*, asigurând nivelul circulației ce corespunde cerințelor metabolice. În astfel de cazuri, leziunea cardiacă este compensată şi insuficiența circulatorie nu se instalează. Numai la depăşirea mecanismelor compensatorii se instalează insuficiența cardiacă şi, secundar, insuficiența circulatorie. Odată cu instalarea insuficienței circilatorii şi aportului de oxigen insuficient, sunt mobilizate mecanismele de compensare extracardiace (periferice), orientate, în special, spre asigurarea țesuturilor cu oxigen.

În suprasolicitări acute (de exemplu, în embolia pulmonară multiplă) mecanismele compensatorii nu reuşesc să se dezvolte sau sunt puțin eficiente, din care cauză insuficiența cardiacă se produce subit şi, respectiv, se instalează insuficiența circulatorie. Deoarece în suprasolicitări nu are loc o leziune primară a miocardului, excluderea cauzei conduce, teoretic, la dispariția insuficienței cardiace.

33.1.4.2. Mecanismele de compensare a deficitului funcțional cardiac

În leziunile cardiace se includ mecanismele de compensare orientate spre menținerea debitului cardiac şi asigurarea optimă a țesuturilor cu oxigen.

Se disting trei grupe de mecanisme compensatorii.

1) Mecanisme compensatorii cardiace

a) imediate

- hiperfuncţia predominant hetero- şi homeometrică
- tahicardia

b) tardive – hipertrofia miocardului

2) Mecanisme compensatorii extracardiace

a) imediate

- redistribuția debitului cardiac şi centralizarea circulației
- sporirea desaturării hemoglobinei
- hiperventilaţia pulmonară

b) tardive

- intensificarea eritropoiezei
- retenția hidrosalină

3) Mecanisme compensatorii neuroendocrine, care asigură integrarea mecanismelor cardiace şi extracardiace.

Mecanisme compensatorii cardiace

Mecanismele compensatorii cardiace asigură compensarea de urgență (imediată) sau tardivă a deficitului funcțional cardiac. Principalul mecanism compensator cardiac este *hiperfuncția cordului* – hiperfuncția predominant heterometrică şi hiperfuncția predominant homeometrică.

Hiperfuncția predominant heterometrică. O astfel de hiperfuncție se constată la suprasolicitarea cordului prin volum (de exemplu, în insuficienţa valvelor semilunare aortice şi trunchiului pulmonar, în insuficienţa valvelor bicuspidiene sau tricuspidiene). În astfel de vicii sporeşte umplerea şi presiunea diastolică în ventriculi cu dilatația acestora. Creşterea presiunii diastolice în cavitățile cordului va conduce la extinderea excesivă a miofibrilelor şi declanşarea mecanismului Frank-Starling, ce are drept consecință o contracție mai puternică – *dilatația tonogenă.* Ca urmare,

creşte volumul bătaie şi debitul cardiac total. Compensarea are loc pe seama creşterii, în special, a amplitudinii contracţiilor cardiace, fără modificări esenţiale ale tensiunii parietale. Se ştie că în condiţii fiziologice volumul enddiastolic (volumul de sânge acumulat în ventricul la sfârşitul diastolei) constituie 110-120 ml. După ejecţie, la sfârşitul sistolei, volumul ventricular se reduce aproximativ cu 70%. Volumul de sânge restant (volumul endsistolic) în fiecare ventricul este egal aproximativ cu 40–50 ml. Când inima se contractă mai puternic, este ejectată o cantitate mai mare de sânge, din care cauză volumul endsistolic se reduce până la 10–20 ml, iar fracţia de ejecţie creşte. În cazul umplerii diastolice mari la o inimă normală volumul enddiastolic poate creşte până la 160-180 ml. Prin îmbinarea acestor efecte, volumul bătaie poate spori la dublu, faţă de valoarea obişnuită. Astfel se realizează compensarea. Acest mecanism este limitat de lungimea optimă (2,2–2,3 μm) a sarcomerilor. Dacă alungirea lor nu depăşeşte 25% din valoarea iniţială, se observă o funcţie liniară dintre cantitatea de sânge ce vine spre ventricul şi forţa contracţiilor cardiace. La depăşirea lungimii optime a sarcomerilor are loc decuplarea filamentelor de actină şi miozină, concomitent cu scăderea forţei de contracţie.

Hiperfuncţia predominant heterometrică şi dilataţia tonogenă prezintă un mecanism compensator central imediat la suprasolicitarea cordului cu volum.

Hiperfuncţia predominant homeometrică. Un alt mecanism compensator al cordului este hiperfuncţia predominant homeometrică, ce reprezintă creşterea forţei contracţiilor cardiace, ca rezultat al creşterii tensiunii parietale, însă fără modificarea substanţială a lungimii miofibrilelor (mecanism *homeometric* de compensare). În astfel de cazuri se prelungeşte timpul de interacţiune a filamentelor de actină cu moiozina.

Acest mecanism de compensare se include la suprasolicitări funcţionale prin rezistenţă (stenozarea orificiilor aortei, trunchiului pulmonar, orificiilor atrioventriculare, hipertensiune arterială etc.). În aceste cazuri, în timpul sistolei lungimea miofibrilelor sporeşte neînsemnat, însă creşte esenţial presiunea intraventriculară şi tensiunea parietală la sfârşitul sistolei. Compensarea volumului bătaie are loc datorită creşterii forţei contracţiilor cardiace.

Deşi în măsură mai mică, în hiperfuncţia predominant homeometrică se include şi mecanismul Frank-Starling. Astfel, în boala hipertensivă presiunea în aortă în timpul diastolei rămâne majorată. Ca urmare, sistola obişnuită a ventriculului stâng nu va ejecta volumul bătaic normal, ceea ce va conduce la sporirea volumului endsistolic. Deoarece reîntoarcerea venoasă rămâne aceeaşi, volumul enddiastolic evident va creşte cu fiecare sistolă ulterioară. Astfel, adaptarea la suprasolicitări prin rezistenţă se realizează şi pe seama mecanismului Frank-Starling.

Aşadar, în astfel de hiperfuncţii, compensarea se asigură nu numai datorită creşterii presiunii enddiastolice şi tensiunii parietale (suficiente pentru învingerea rezistenţei, opuse ejecţiei, şi menţinerea debitului cardiac), dar şi, parţial, prin mecanismul Frank-Starling. Însă, spre deosebire de suprasolicitările prin volum, în cazul de faţă, o alungire mai mare a fibrelor cardiace va conduce la o contracţie *mult mai puternică.*

Din punct de vedere al consumului de energie, mecanismele heterometric şi homeometric de compensare nu sunt echivalente.

La acelaşi volum de lucru, inima consumă mult mai mult oxigen în cazul în care sângele este ejectat împotriva rezistenţei crescute, decât la ejectarea unui volum crescut şi rezistenţă scăzută. De exemplu, dacă volumul de lucru s-a dublat ca urmare a creşterii duble a volumului enddiastolic, utilizarea oxigenului în miocard sporeşte cu 25%. Dacă volumul de lucru s-a dublat ca urmare a creşterii duble a rezistenţei opuse ejecţiei, utilizarea oxigenului în miocard sporeşte cu 200%. Faptul se explică prin cauza că în cadrul mecanismului homeometric de compensare, pentru a depăşi rezistenţa opusă ejecţiei, se cere o creştere considerabilă a presiunii sistolice, care poate fi obţinută cu preţul sporirii gradului şi vitezei de dezvoltare a tensiunii miofibrilelor. Anume faza contracţiei homeometrice, care este cea mai costisitoare în ceea ce priveşte consumul de energie, prezintă factorul primordial ce determină consumul de ATP şi utilizarea de oxigen în miocard.

Rezultă, deci, că mecanismul heterometric de compensare este mai econom, comparativ cu cel homeometric. Prin aceasta se explică evoluţia favorabilă a maladiilor cardiace, în care se include mecanismul Frank-Starling, de exemplu, insuficienţele valvulare, comparativ cu stenozele orificiilor.

Tahicardia. Tahicardia la fel este un mecanism compensator cardiac (central) de utilizare imediată. Tahicardia apare în mod reflex în urma stimulării baroreceptorilor din venele cave şi la creşterea presiunii în atrii (reflexul Bainbridge) şi ca urmare a activării simpatice în insuficienţa cardiacă. Tahicardia este un mecanism care se include mai repede ca oricare altul pentru compensarea scăderii volumului sistolic şi menţinerea optimă a minut- volumului. În astfel de cazuri, debitul sistolic este redus, însă debitul cardiac, în rezultatul creşterii frecvenţei contracţiilor cardiace, se menţine la valori normale. Astfel se realizează compensarea şi insuficienţa circulatorie nu se produce.

Tahicardia este un mijloc de compensare puţin eficient şi energetic foarte costisitor, deoarece în tahicardie consumul de oxigen în miocard creşte considerabil, iar randamentul metabolismului scade (creşte procentul energiei transformată în căldură). În plus, tahicardia se produce pe contul scurtării diastolei, adică în contul acelui interval de timp, în care are loc irigarea cu sânge a muşchiului cardiac. Astfel, se creează circumstanţe, în care aprovizionarea cu O_2 şi energie a miocardului funcţional suprasolicitat este compromisă.

În tahicardii severe (peste 150 bătăi pe minut), odată cu scurtarea diastolei, scade şi umplerea diastolică a compartimentelor cordului (volumul enddiastolic). Aceasta conduce la reducerea extinderii fibrelor musculare în diastolă, din care cauză eficienţa sistolei scade. Respectiv se reduce şi volumul bătaie, iar consecutiv şi minut-volumul. Echilibrul hemodinamic nu mai poate fi menţinut – survine decompensarea şi tulburarea circulaţiei sanguine. Deci, tahicardia, care în anumite limite menţine debitul cardiac, este un mecanism de compensare pentru inimă nefavorabil, neeconomic, cu eficienţă limitată.

În cazul în care solicitările fizice depăşesc mecanismele compensatorii, survine *insuficienţa acută a cordului*. Insuficienţa acută a cordului se produce în fibrilaţia ventriculară, tahicardie paroxistică, infarct miocardic, miocardită, embolia arterei pulmonare, tamponada inimii.

În astfel de cazuri se tulbură procesele de contracţie şi relaxare a miofibrilelor, ceea ce conduce la diminuarea forţei şi vitezei de contracţie a miocardului, la creşterea treptată a volumului restant şi a volumului

enddiastolic – survine *dilatația miogenă*. Dilatația miogenă, spre deosebire de dilatația tonogenă, nu este însoțită de creșterea volumului bătaie și a minut-volumului. În cardiomiocite, concomitent cu perturbările metabolice, pot surveni și modificări structurale, din care cauză, chiar dacă suprasolicitarea fizică este înlăturată, activitatea cardiacă poate să nu se redreseze.

Insuficiența acută a inimii este însoțită de modificări esențiale ale circulației – scade volumul sistolic și debitul cardiac, sporește presiunea venoasă, hipoperfuzia organelor, hipoxia țesuturilor.

Hipertrofia miocardului

La supraîncărcări repetate sau de lungă durată a inimii prin volum sau rezistență, în miocard se produc modificări structurale, în urma cărora masa musculară a inimii crește – survine *hipertrofia*. Hipertrofia miocardului se produce pe seama măririi volumului fibrelor, concomitent cu creșterea numărului de unități funcționale în fiecare fibră, însă numărul total al cardiomiocitelor ramâne același.

În dinamica modificărilor funcționale metabolice și structurale ale miocardului, în cadrul hipertrofiei compensatorii a inimii, se evidențiază trei faze principale (F. Meyerson).

1. *Faza accidentală* se dezvoltă imediat, concomitent cu creșterea sarcinii. În această perioadă, intensitatea funcționării structurilor miocardului (IFS) sporește, deoarece are loc hiperfuncția inimii încă nehipertrofiate. Ca urmare a creșterii IFS, se intensifică energogeneza, se activează aparatul genetic al celulei, concomitent cu intensificarea sintezei de ARN și, respectiv, a sintezei proteice. Crește volumul de oxigen utilizat de o unitate a masei miocardice, crește fosforilarea oxidativă, adică resinteza de ATP pe cale aerobă. Însă această resinteză sporită de ATP nu acoperă cerințele, deoarece energia se cheltuie atât pentru asigurarea funcției suprasolicitate, cât și pentru asigurarea sintezei proteice intensificate. Se mobilizează căile anaerobe de resinteză a energiei. În miocardiocite dispare glicogenul, se diminuează nivelul creatinfosfatului, cantitatea de potasiu intracelular scade, iar în celulă se acumulează sodiu. Ca urmare a activării glicolizei, în miocard se acumulează lactatul. Consecința nemijlocită a activării sintezei proteice este mărirea rapidă, în timp de câteva săptămâni, a masei cordului și funcția sporită este distribuită unei mase mai mari a structurilor efectoare, din care cauză IFS treptat se reîntoarce la nivelul ei normal.

Hipertrofia miocardului conduce la diminuarea sarcinii funcționale raportată la o unitate de masă musculară a miocardului până la valoarea ei normală. Intensitatea funcționării structurilor se normalizează, având drept consecință normalizarea proceselor metabolice în miocard.

2. Faza hipertrofiei încheiate și a hiperfuncției relativ stabile.

În această fază, procesul de hipertrofiere este finisat. Masa miocardului e mărită cu 100-120% și mai mult nu crește. IFS s-a normalizat. Schimbări patologice în metabolismul și structura miocardului nu se constată, consumul de oxigen, energogeneza, conținutul compușilor macroergici nu se deosebesc de cele normale. Indicii hemodinamici s-au normalizat.

Normalizarea IFS face ca inima hipertrofiată să se adapteze la solicitări sporite și timp îndelungat să le compenseze fără manifestări de epuizare (de exemplu, în vicii cardiace compensate).

Inima hipertrofiată se deosebește de cea normală printr-un șir de *particularități metabolice, funcționale și structurale,* care, pe de o parte, oferă miocardului hipertrofiat posibilități de a compensa suprasolicitările de lungă durată, pe de altă parte, creează premise pentru apariția modificărilor patologice în miocardul hipertrofiat. Creșterea diferitelor structuri morfofuncționale în inima hipertrofiată este dezechilibrată.

În cadrul dezvoltării hipertrofiei miocardului în mod inevitabil este angajat și aparatul nervos al cordului. Se constată funcționarea amplificată a elementelor nervoase intra- și extracardiace, însă creșterea terminațiunilor nervoase rămâne în urma creșterii masei miocardului contractil. Influențele trofice se dereglează, scade conținutul de noradrenalină în miocard, ceea ce conduce la înrăutățirea proprietăților contractile ale acestuia – mobilizarea rezervelor cordului devine dificilă.

Creșterea masei fibrelor musculare nu este însoțită de o creștere adecvată a rețelei capilare coronariene. Hipertrofia face ca masa miocardică tributară fiecărui capilar să crească, din care cauză în miocardul hipertrofiat se instalează o insuficiență coronariană relativă și, respectiv, *hipoxia relativă* – rezerva coronariană la efort scade.

Creșterea masei inimii are loc ca urmare a măririi volumului fiecărei fibre musculare, ceea ce se asociază cu modificări ale corelațiilor structurilor intracelulare. Volumul celulei sporește *proporțional cubului*

dimensiunilor liniare, iar suprafaţa – creşte *proporţional pătratului* lor (creşte volumul fibrei raportat la suprafaţă), ce conduce la *micşorarea suprafeţei celulare, raportată la o unitate de masă a celulei*. Luând în considerare că în sarcolemă sunt localizaţi receptorii proteici, enzimele ce asigură transportul transmembranar al cationilor şi al substratelor metabolice, modificările indicate contribuie la instalarea dezechilibrului ionic, la tulburarea metabolismului şi funcţiei cardiomiocitelor.

Membrana celulară are o deosebită importanţă în propagarea excitaţiei, cuplarea proceselor excitaţiei şi contracţiei, realizată prin sistemul tubular şi reticulul sarcoplasmatic. Deoarece creşterea acestor formaţiuni în hipertrofia fibrelor musculare, de asemenea, retardează, se creează premise pentru tulburarea proceselor de contracţie şi relaxare a cardiomiocitelor: *ca urmare a reducerii ieşirii Ca^{2+}, în mioplasmă se compromite contracţia, ca urmare a dificultăţilor recaptării Ca^{2+} în reticulum sarcoplasmatic, se tulbură relaxarea*. Uneori pot apărea contractări locale ale unor cardiomiocite.

În procesul de dezvoltare a hipertrofiei, în faza iniţială, masa mitocondriilor sporeşte mai repede comparativ cu masa proteinelor contractile. Astfel se creează condiţii pentru aprovizionarea energetică suficientă a cordului funcţional suprasolicitat. Însă ulterior, pe măsura agravării procesului, mărirea masei mitocondriilor rămâne în urmă de creşterea masei citoplasmei. Mitocondriile încep a funcţiona cu supraîncărcare maximă, în ele se produc modificări distructive, eficacitatea lor funcţională scade, se tulbură fosforilarea oxidativă. Aceasta conduce la *diminuarea aprovizionării cu energie a celulei hipertrofiate*.

Ca urmare a reducerii relative a numărului de mitocondrii, a suprafeţei celulelor, reţelei capilare şi, implicit, a deficitului de energie şi a substratelor, necesare pentru biosinteza structurilor celulare, *se tulbură asigurarea plastică a cardiamiocotelor* (Vezi şi cap. “Procese patologice tipice celulare”).

Inima hipertrofiată posedă un aparat contractil exacerbat şi, la etapele iniţiale, energetic bine asigurat. Aceasta îi dă posibilitatea de a exercita timp îndelungat o activitate mult mai mare, metabolismul în miocard fiind normal. Însă capacitatea de a se adapta la suprasolicitări, diapazonul posibilităţilor

adaptative la cordul hipertrofiat sunt limitate. Structurile intracelulare şi tisulare dezechilibrate fac ca inima hipertrofiată să fie mai vulnerabilă în condiţii nefavorabile.

Toate aceste devieri în cordul hipertrofiat, în cele din urmă, contribuie la reducerea forţei contracţiilor cardiace şi a vitezei procesului contractil – adică la dezvoltarea insuficienţei cardiace.

Aşadar, hipertrofia miocardului în suprasolicitări funcţionale prezintă, pe de o parte, un mecanism destul de perfect de adaptare atât în condiţii fiziologice, cât şi patologice, pe de altă parte, particularităţile metabolice, structurale şi funcţionale în miocardul hipertrofiat prezintă o premisă a dezvoltării patologiei cardiace.

3. Faza de epuizare treptată şi a cardiosclerozei progresive.

Se caracterizează prin schimbări metabolice şi structurale profunde, care treptat se acumulează în elementele contractile şi energogeneratoare ale cardiomiocitelor.

După cum am menţionat, masa musculară tributară fiecărui capilar creşte, la fel creşte şi distanţa de la capilar până la elementele utilizătoare de oxigen, sporeşte consumul de oxigen în condiţiile unei reţele coronariene nemodificate, din care cauză în miocardul hipertrofiat se instalează o hipoxie relativă. Hipoxia relativă prezintă unul din factorii principali ce determină modificările metabolice şi structurale, caracteristice acestei perioade. În cardiomiocite se dezvoltă procese distrofice, necrobiotice şi necroza. O parte din fibrele musculare pier şi sunt înlocuite cu ţesut conjunctiv, ceea ce constituie mecanismul de bază al cardiosclerozei.

Ca urmare a cardiosclerozei, masa elementelor contractile se diminuează, din care cauză IFS din nou creşte, ceea ce iarăşi va stimula hipertrofia elementelor funcţionale ale cardiomiocitelor nesclerozate.

Se deregleză aparatul reglator al cordului. Epuizarea progresivă a rezervelor compensatorii conduce la apariţia insuficienţei cardiace cronice şi a *insuficienţei circulaţiei sanguine.*

Hipertrofia compensatorie a cordului

↓

Creşterea neechilibrată a structurilor miocardului şi consecinţele lor

Retardarea dezvoltării microvaselor comparativ cu creşterea masei cordului	Retardarea creşterii mitocondriilor comparativ cu creşterea masei miofibrilelor	Retardarea creşterii activităţii ATP-azei miozinelor comparativ cu necesarul	Intensitatea sintezei structurilor cardiomiocitelor nu asigură cerinţele curente

C o n s e c i n ţ e

- insuficienţa coronariană relativă	- dereglarea asigurării cardio-miocitelor cu ATP	- diminuarea contractilităţii miocardului	- tulburarea proceselor plastice, - distrofia miocardului

Fig. 33.2. Mecanismele de bază ale decompensării inimii hipertrofiate.

Mecanisme extracardiace de compensare (periferice)

În cazul în care mecanismele de compensare cardiace sunt depăşite şi nu pot să asigure menţinerea debitului cardiac, sunt utilizate mecanisme de compensare extracardiace.

Redistribuirea debitului cardiac şi centralizarea circulaţiei

În insuficienţa cardiacă debitul cardiac şi presiunea arterială scade, ceea ce prin intermediul baroreceptorilor stimulează activitatea simpatică. Deoarece vasele ce alimentează muşchii, viscerele, pielea posedă o inervaţie simpatică bogată, cu abundenţă de α_1-adrenoreceptori, stimularea simpatică antrenează constricţia vaselor acestor teritorii şi redistribuirea debitului cardiac concomitent cu irigarea preferenţială a organelor de importanţă vitală dotate predominant cu β-adrenoreceptori (creier, inimă). Fluxul sanguin în organele vitale asigură cerinţele lor metabolice în aceste condiţii.

Intensificarea desaturării hemoglobinei cu oxigen. Ca urmare a scăderii debitului cardiac, se produc tulburări circulatorii, concomitent cu instalarea hipoxiei de tip circulator. Carența de oxigen în țesuturi conduce la tulburări metabolice și creșterea concentrației H^+, ceea ce majorează disocierea oxihemoglobinei și utilizarea mai eficace în țesuturi a oxigenului disponibil.

Hiperventilația pulmonară. Ca urmare a insuficienței cardiace, în organism se produce hipoxie de tip circulator, având drept consecință creșterea concentrației CO_2 și a ionilor de hidrogen. Acești factori stimulează direct și în mod reflex centrul respirator cu efect de hiperventilație pulmonară. Astfel, este asigurată restabilirea echlibrului dintre nivelul metabolismului și aportul de oxigen.

Constricția arteriolelor pulmonare. Acest mecanism se include în insuficiența ventriculară stânga și este unul din mecanismele principale orientate spre preîntâmpinarea dezvoltării edemului pulmonar în astfel de situații. Ca urmare a creșterii presiunii în atriul stâng și venele pulmonare, are loc stimularea baroreceptorilor de la aceste nivele și generarea reflexelor vasoconsctrictorii, adresate arteriolelor pulmonare. Ca urmare a constricției reflexe a arteriolelor pulmonare, cantitatea de sânge ce vine spre inima stângă scade – scade presarcina inimii funcțional slăbită (reflexul F. Kitaev). Astfel, inima cu rezerve funcționale reduse își asumă sarcina fiziologică. Însă acest reflex majorează presiunea în artera pulmonară și astfel provoacă o suprasolicitare a ventriculului drept.

Intensificarea eritropoiezei prezintă unul din mecanismele compensatorii periferice de utilizare tardivă. Hipoxia țesuturilor în insuficiența cardiacă sporește sinteza de eritropoietine (80–90 % de eritropoietine se elaborează în rinichi), iar acestea, la rândul lor, sporesc producerea de eritrocite. În consecință, capacitatea oxigenică a sângelui crește, conținutul de oxigen în sângele arterial crește, asigurând compensarea hipoxiei circulatorii. Însă și acest mecanism este doar relativ util. Concomitent cu creșterea numărului de eritrocite, sporește și hematocritul, și vâscozitatea sângelui, ceea ce prezintă o supraîncărcare suplimentară a inimii.

Intensificarea eritropoiezei și repunerea în circulație a eritrocitelor depozitate, concomitent cu retenția hidrosalină, prezintă factorii de bază ce conduc la majorarea volumului sângelui circulant în insuficiența cardiacă.

Retenția hidrosalină este un alt mecanism extracardiac de utilizare tardivă.

Scăderea debitului cardiac în insuficiența cardiacă este apreciată de către volumoreceptorii sistemului arterial ca o scădere a volemiei, ceea ce antrenează o serie de mecanisme, care determină retenţia de apă şi sare. Astfel, la stimularea volumoreceptorilor, prin mecanisme reflexe, sporesc sinteza şi eliminările de aldosteron.

O dată cu aceasta, în insuficiența cardiacă, ca urmare a hipoperfuziei rinichilor, se activizează sistemul juxtaglomerular renal cu descărcări sporite de renină şi creşterea formării de angiotensină II, care stimulează nemijlocit celulele din zona glomerulară a corticosuprarenalelor şi creşterea secreţiei de aldosteron. Sub influența aldosteronului sporeşte reabsorbţia sodiului în canaliculii renali distali, sporeşte presiunea osmotică a sângelui şi a lichidului extracelular. Acesta din urmă stimulează osmoreceptorii hipotalamici, care declanşează eliminări sporite de hormon antidiuretic, concomitent cu scăderea diurezei, retenţia hidrică şi creşterea volemiei. Aceasta agravează şi mai mult situația, deoarece volumul sporit al plasmei majorează presarcina inimii funcțional insuficiente.

Un alt macanism compensator renal de utilizare tardivă are la bază sporirea eliminărilor de *atriopeptină (factorul natriouretic atrial)*. Acest factor este elaborat de miocardul atrial ca răspuns la tahicardie şi dilatarea excesivă a atriilor. Precum reiese din denumire, acest factor sporeşte eliminările renale ale sodiului. Atriopeptina inhibă secreţia reninei şi eliminările de adiuretină, ceea ce contribuie la eliminări majorate ale sodiului şi apei cu urina. Astfel, cantitatea de lichid în organism se micşorează, scade presarcina şi, implicit, se ameliorează activitatea inimii.

Mecanismele compensatorii de reglare neuroendocrină

Reglarea neuroendocrină asigură desfăşurarea şi coordonarea tuturor mecanismelor compensatorii, atât cardiace, cât şi extracardiace. Activarea neuroendocrină are loc ca urmare a modificărilor hemodinamice, în special, a modificărilor de presiune în diferite sectoare ale sistemului circulator (creşterea presiunii în atrii, venele cave, venele pulmonare, receptate de baroreceptori); modificări metabolice, survenite în urma tulburărilor circulatorii, detectate de chemoreceptori etc. Astfel, de exemplu, stimularea

baroreceptorilor vasculari şi a chemoreceptorilor (stimulaţi de hipoxia tisulară) declanşează activarea simpatică. Ca urmare a stimulării simpatice, se produc următoarele efecte: tahicardia, creşterea forţei şi vitezei de contractare şi relaxare a cordului, vasoconstricţia periferică şi redistribuirea debitului cardiac cu irigaţie preferenţială a organelor de importanţă vitală, stimularea secreţiei de renină etc.

Activizarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron are loc ca urmare a stimulării baroreceptorilor, a scăderii concentraţiei ionilor de sodiu la nivelul *macula densa*, în rezultatul activizării simpatice.

33.1.5. Factorii patogenetici de bază ai insuficienţei cardiace

Insuficienţa cardiacă, apărută *primar* în urma leziunilor nemijlocite ale miocardului, se caracterizează prin atenuarea tensiunii, pe care o dezvoltă miocardul, prin scăderea forţei şi vitezei de contractare şi relaxare. Insuficienţa cardiacă, apărută *secundar* suprasolicitărilor funcţionale ale miocardului, se produce consecutiv după cardioscleroză şi, în cele din urmă, prin reducerea forţei şi vitezei de contractare şi relaxare a miocardului.

Deci, reducerea forţei şi vitezei de contracţie şi relaxare a miocardului prezintă o consecinţă a insuficienţei cardiace, indiferent de factorii care o provoacă. Acest fenomen oferă posibilitatea de a formula următoarea concluzie: în pofida diversităţii cauzelor şi unor particularităţi ale etapelor iniţiale ale patogeniei insuficienţei cardiace, mecanismele finale ale ei – la nivel celular şi molecular – sunt identice. Printre ele, ca mecanisme de bază, se menţionează:

1) tulburările aprovizionării (asigurării) cu energie a cardiomiocitelor;

2) alterarea aparatului membranar şi a sistemelor enzimatice ale cardiomiocitelor;

3) dezechilibrarea hidroelectrolitică în cardiomiocite;

4) tulburarea reglării neuroumorale a funcţiei cordului.

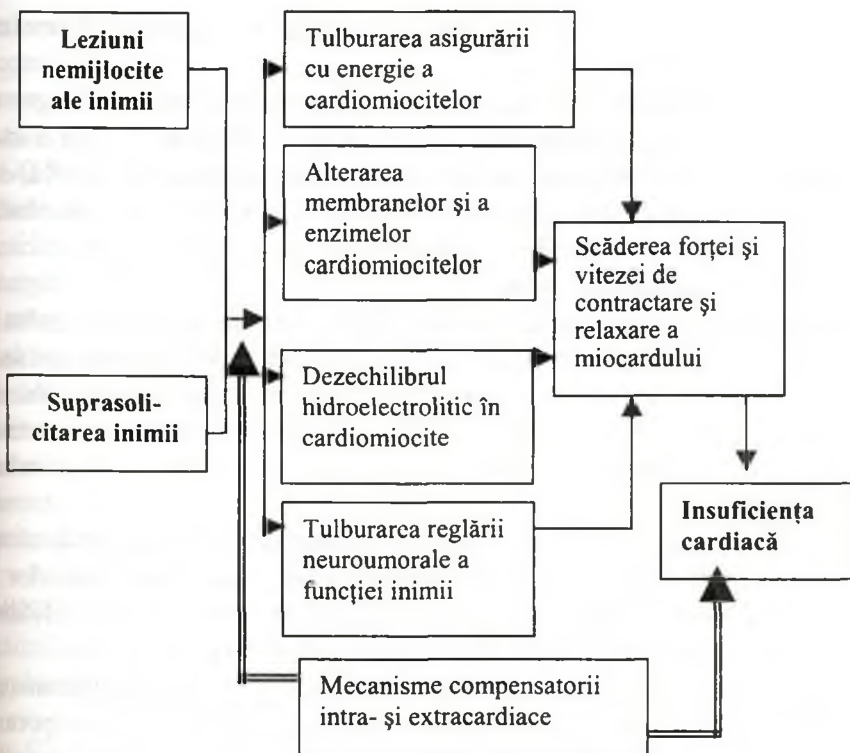


Fig. 33.3. Verigile principale ale patogeniei insuficienţei cardiace.

33.1.5.1. Dereglarea aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor

Dereglările aprovizionării cu energie a proceselor de bază, ce au loc la nivelul cardiomiocitelor (în special, a proceselor de contracţie şi relaxare), se produc consecutiv alterărilor mecanismelor de resinteză a ATP, ale transportului energiei spre structurile efectoare ale cardiomiocitelor şi utilizării energiei compuşilor macroergici fosfaţi în aceste structuri. Reducerea sintezei ATP, în fond, se produce ca urmare a inhibiţiei proceselor de oxidare aerobă a substratelor. Acest fenomen are loc din cauză că acţiunea majorităţii factorilor patogeni, mai întâi de toate, şi într-o măsură mai mare, sunt alterate mitocondriile.

Normal, în condiţii aerobiotice, sursa principală de energie pentru miocard o constituie acizii graşi superiori (AGS). De exemplu, la oxidarea unei

molecule de acid palmitic, care conține 16 atomi de carbon, se formează 130 (!) molecule de ATP.

Ca urmare a alterării miocardului sau a suprasolicitării îndelungate a lui, oxidarea AGS în mitocondrii se tulbură şi sinteza de ATP scade. Sursa principală de ATP în aceste condiții devine calea glicolitică (anaerobă) de scindare a glucozei, eficacitatea căreia este aproximativ de 18 ori mai redusă, comparativ cu oxidarea ei mitocondrială, şi nu poate compensa deficitul compuşilor macroergici fosfați.

Totodată, au fost semnalate dovezi, conform cărora insuficiența cardiacă poate să se dezvolte şi în cazurile în care nivelul de ATP este normal sau acest nivel scade neesențial. Aceasta are loc din cauza că *se dereglează sistemul de transport al energiei* din locul de producere a ei spre structurile efectoare, utilizatoare de energie, în special, spre miofibrile şi reticulul sarcoplasmatic.

Transportul energiei spre structurile efectoare este asigurat de către sistemul de transport cu ajutorul creatinfosfatului, cu concursul enzimelor:

1) ATP-ADP-translocazei (care realizează transportul energiei ATP din matricea mitocondriilor prin membrana internă a lor) şi

2) creatinfosfatkinazei mitocondriale, localizată la nivelul suprafeței exterioare a membranei interne a mitocondriilor (care asigură transportul legăturilor fosfomacroergice spre creatin cu formarea creatinfosfatului). Ulterior creatinfosfatul trece în citosol.

Prezența creatinfosfatkinazei în miofibrile şi alte structuri efectoare asigură utilizarea eficientă a creatinfosfatului pentru menținerea concentrației necesare de ATP.

Sistemul de transport al energiei în cardiomiocite se alterează esențial de către factorii lezionali, ce determină dezvoltarea insuficienței cardiace. La acțiunea factorilor patogeni, ce provoacă insuficiența cardiacă, în cardiomiocite, mai întâi şi într-o mai mare măsură, scade nivelul creatinfosfatului, şi apoi, într-o măsură mai mică, şi a ATP. În afară de aceasta, dezvoltarea insuficienței cardiace este însoțită de pierderi masive ale creatinfosfatkinazei cardiomiocitelor. O dovadă a acestui fenomen este intensificarea activității izoenzimei cardiace a acestui ferment în serul sanguin. Luând în considerare că circa 90% din cantitatea totală de energie este

utilizată în reacțiile ce asigură procesul contractil (circa 70% se utilizează la contracția miocardului, 15% – pentru transportul ionilor de calciu în reticulul sarcoplasmatic și schimbul cationilor în mitocondrii, 5% – pentru transferul activ al ionilor de sodiu prin sarcolemă), alterarea mecanismelor de asigurare cu ATP a aparatului efector al cardiomiocitelor contribuie la scăderea rapidă și marcată a proprietăților contractile ale miocardului.

Insuficiența cardiacă, drept rezultat al dereglărilor aprovizionării cu energie a miocardului, poate să se dezvolte și în condițiile în care producerea și transportul de energie sunt suficiente. Aceasta poate avea loc ca urmare a alterării *mecanismelor enzimatice de utilizare a energiei* la nivelul cardiomiocitelor, în special, pe seama scăderii activității ATP-azelor. Aceasta interesează, mai întâi, ATP-aza miozinei, ATP-aza K^+-Na^+ -dependentă din sarcolemă. ATP-aza Mg^{2+} - dependentă a "pompei de calciu " a reticulului sarcoplasmatic. Ca urmare, energia ATP nu poate fi utilizată de către aparatul efector al cardiomiocitelor.

Așadar, dereglarea asigurării cu energie a cardiomiocitelor la etapele de producere, transport și utilizare a ei, poate fi atât un moment declanșator al scăderii funcției contractile a miocardului, precum și un factor esențial, ce agravează depresiunea contractilității.

33.1.5.2. Alterarea aparatului membranar și a sistemelor enzimatice ale cardiomiocitelor

Mecanismele principale de alterare a membranelor și enzimelor cardiomiocitelor sunt următoarele:

1) intensificarea excesivă a proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor membranare, concomitent cu formarea de radicali liberi și acțiunea cardiotoxică a produselor rezultate din acest proces. Factorii principali ce contribuie la intensificarea reacțiilor de peroxidare a lipidelor în miocard sunt:

a) creșterea în miocard a conținutului de factori preoxidanți (a produselor hidrolizei ATP, catecolaminelor, formelor reduse ale metaboliților și coenzimelor, metalelor cu valență variabilă, în special, a fierului mioglobinic);

b) scăderea activității și / sau a conținutului factorilor de protecție antioxidantă a cardiomiocitelor atât de origine enzimatică, precum și

neenzimatică (catalazei, glutationperoxidazei, superoxiddismutazei, tocoferolului, compuşilor seleniului, acidului ascorbic etc.);

c) excesul de substrat al oxidării peroxidice cu radicali liberi (acizi graşi superiori, fosfolipide, aminoacizi).

2) Activarea excesivă a hidrolazelor cardiomiocitelor, ca urmare a:

a) acumulării în ele a ionilor de hidrogen (ionii de hidrogen contribuie la eliberarea şi activarea hidrolazelor lizozomale);

b) acumulării ionilor de calciu (Ca^{2+} activează lipazele, fosfolipazele, proteazele libere şi cele fixate pe membrană);

c) excesului de catecolamine, acizi graşi superiori, produse, rezultate din oxidarea peroxidică cu radicali liberi, care activează fosfolipazele.

3) Acțiunea detergentă a produselor rezultate din oxidarea peroxidică cu radicali liberi şi a hidrolizei lipidelor. Produsele rezultate din aceste reacții se încorporează în membrane, provocând în ele modificări conformaționale şi contribuie la "expulzarea" din membrană atât a proteinelor integrale, cât şi a celor periferice ("deproteinizarea" membranelor), lipidelor ("delipidizarea" membranelor), precum şi la formarea canalelor-clasterelor de permeabilitate transmembranară.

4) Inhibiția proceselor de resinteză a moleculelor proteice şi lipidice membranare denaturate, precum şi sinteza lor *de novo*.

5) Modificarea conformaţiei moleculelor proteice şi lipidice, care se produc în urma deficitului aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor.

6) Extinderea excesivă şi microalterarea sarcolemei şi a membranelor organitelor miocardiocitelor, care se produce ca urmare a creşterii presiunii oncotice şi osmotice intracelulare, determinată de excesul cationilor hidrofili (Na^+ Ca^{2+}), al compuşilor organici (lactatului, piruvatului, glucozei, adenilnucleotidelor etc.).

În ansamblu, alterarea membranelor şi enzimelor de către factorii indicaţi prezintă veriga principală, deseori – iniţială a patogeniei insuficienţei cardiace. Modificările fizico-chimice şi conformaţionale ale moleculelor proteice (structurale şi enzimatice), lipidice, fosfolipidice şi lipoproteice determină tulburări esenţiale, deseori ireversibile, ale structurii şi funcţiei membranelor şi enzimelor, inclusiv, ale mitocondriilor, reticulului

sarcoplasmatic, miofibrilelor, sarcolemei şi altor structuri ce asigură menţinerea funcţiei contractile a inimii.

33.1.5.3. Dezechilibrul hidroelectrolitic în cardiomiocite

Dezechlibrul ionic se caracterizează prin dereglarea raportului dintre unii ioni în hialoplasmă şi organitele celulare (mitocondrii, reticulul carcoplasmatic, miofibrile), în hialoplasmă, ca atare, şi în sectoarele de pe ambele păţi ale sarcolemei cardiomiocitelor.

Diferiţi factori, ce provoacă insuficienţa cardiacă, dereglează aprovizionarea cu energie şi alterează membrana cardiomiocitelor. Ca urmare, permeabilitatea membranară pentru diferiţi ioni se modifică esenţial. Totodată, se modifică şi activitatea enzimelor ce asigură transportul transmembranar al cationilor. În rezultat, se dereglează echilibrul şi concentraţia ionilor. În special, aceasta se referă la transportul ionilor de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, adică anume ioni, care, în fond, determină realizarea unor astfel de procese, cum ar fi excitarea, cuplarea electrochimică, contractarea şi relaxarea miocardului.

În insuficienţa cardiacă scade activitatea ATP-azei K^+-Na^+ -dependente, ceea ce conduce la pierderea din hialoplasmă a ionilor de potasiu şi acumularea în cardiomiocite a ionilor de sodiu. Creşterea concentraţiei intracelulare de Na^+ determină reţinerea în mioplasmă a Ca^{2+}. Acest fenomen are loc în urma dereglării funcţionării mecanismului schimburilor ionice ale sodiului şi calciului. Mecanismul asigură schimbul a doi ioni de sodiu, care intră în celulă, pe un ion de calciu, care iese din celulă, şi se realizează graţie existenţei unei navete transmembranare comune pentru ionii de Na^+ şi Ca^{2+}. Creşterea concentraţiei sodiului intracelular, care concurează cu calciul pentru naveta comună, împiedică ieşirea Ca^{2+}, contribuind astfel la acumularea ionilor de Ca^{2+} în celulă. Mai mult chiar, în variantele principale ale insuficienţei cardiace sporirea conţinutului de calciu intracelular este facilitată şi de alţi factori: creşterea permeabilităţii sarcolemei, care în normă împiedică influxul în celulă a ionilor de Ca^{2+} după gradientul de concentraţie; diminuarea activităţii pompei de calciu în reticulul sarcoplasmatic, care acumulează Ca^{2+}; diminuarea capacităţii mecanismelor energodependente, responsabile pentru înlăturarea Ca^{2+} din sarcolemă. (Vezi şi cap. *Leziuni celulare).*

Acumularea excesivă a Ca^{2+} în hialoplasmă, la rândul său, are câteva consecinţe importante:

- se deregleazǎ relaxarea miofibrilelor, ce se manifestă prin creşterea presiunii enddiastolice sau chiar prin stopul cardiac în sistolă (contractura ireversibilă a miocardului);

- se accelerează captarea de către mitocondrii a ionilor de Ca^{2+}, având ca o consecinţă decuplarea fosforilării oxidative şi diminuarea conţinutului de ATP, ceea ce agravează şi mai mult alterările determinate de deficitul energetic. În condiţiile deficitului de energie se intensifică glicoliza şi, ca urmare, are loc acumularea ionilor de hidrogen. Surplusul de protoni nu numai că expulzează Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic, dar şi concurează cu Ca^{2+} pentru situsurile de fixare cu protamina. Toate acestea determină o scădere considerabilă a funcţiei contractile a inimii;

- activizează proteazele şi lipazele Ca^{2+} – dependente, care, după cum s-a menţionat, agravează alterarea aparatului membranar şi a sistemelor enzimatice ale cardiomiocitelor.

Acumularea în cardiomiocite a ionilor de sodiu şi calciu contribuie la hiperhidratarea hialoplasmei şi organitelor cardiomiocitelor. În consecinţă, are loc destinderea excesivă a membranelor, înrăutăţirea aprovizionării celulelor cu energie (în legătură cu intumiscenţa mitocondriilor, ruperea membranelor lor determină dereglările suplimentare ale mecanismelor de transport şi de utilizare a ATP), ceea ce sporeşte şi mai mult alterarea membranelor.

În rezultatul hiperhidratării, creşte volumul celulelor şi al organitelor intracelulare.

33.1.5.4. Tulburarea reglării neuroumorale a funcţiei cordului

Influenţele reglatoare nervoase şi umorale în mare măsură modifică procesele ce au loc în celulele miocardului. În situaţii fiziologice, ele asigură mobilizarea şi realizarea reacţiilor adaptative, ajustarea imediată şi tardivă a funcţiei cordului la nevoile organismului.

În cadrul insuficienţei cardiace, în formarea atât a reacţiilor adaptative, cât şi a celor patologice, un rol primordial se atribuie mecanismelor influenţelor nervoase asupra cordului (simpatice şi parasimpatice).

Dezvoltarea insuficienței cardiace se caracterizează prin scăderea concentrației neuromediatorului sistemului nervos simpatic (noradrenalinei) în țesuturile inimii. Aceasta este determinată, în special, de doi factori: în primul rând, scade sinteza noradrenalinei în neuronii sistemului nervos simpatic (în normă circa 80% noradrenalină, care se găsește în miocard, se sintetizează în neuronii sistemului nervos simpatic), în rândul al doilea, se deregleză recaptarea de către terminațiunile nervoase a noradrenalinei din fisura sinaptică.

Una din cauzele fundamentale ale reprimării biosintezei neuromediatorului este diminuarea activității tirozinhidroxilazei, enzimei, implicate în procesul de conversie a tirozinei și biosintezei catecolaminelor. Diminuarea recaptării neuromediatorului de către terminațiunile axonilor sistemului nervos simpatic se datorează, în special, deficitului de ATP (procesul recaptării neuromediatorului este energodependent), perturbărilor biochimice în miocard (acidoză, creșterea conținutului de potasiu extracelular), precum și alterării membranelor terminațiunilor nervoase ale neuronilor simpatici. Insuficiența cardiacă este însoțită și de diminuarea efectelor cardiace, mediate de noradrenalină, ceea ce denotă reducerea proprietăților adrenreactive ale inimii.

Una din consecințele principale, ce rezultă din diminuarea eficacității influențelor simpatice asupra miocardului, este micșorarea gradului flexibilității și eficienței reglării inimii. Aceasta se manifestă, mai intâi de toate, prin scăderea performanțelor cardiace în diferite reacții adaptative, în special, în situații extremale.

Conținutul de acetilcolină – neuromediadorul sistemului nervos parasimpatic, precum și proprietățile colinreactive ale inimii, în diferite etape de dezvoltare a insuficienței cardiace, nu diferă esențial de cele normale, sau sporește nesemnificativ.

Consecințele insuficienței cardiace

În cazul diminuării contractilității ventriculului stâng (insuficiența cardiacă stângă), crește presiunea de umplere în ventriculul stâng, ceea ce va conduce la creșterea retrogradă a presiunii în atriul stâng, în venele pulmonare și staza pulmonară. Ca urmare a stazei pulmonare, poate apărea congestia pulmonară, iar în cazuri grave – edemul pulmonar. Ca rezultat al congestiei pulmonare, se produc dereglări ale difuziei gazelor la nivelul alveolelor (se lungește calea pentru difuzia gazelor), concomitent cu instalarea hipoxemiei și hipoxiei.

Ca urmare a insuficienţei cardiace şi a diminuării debitului sistolic, scade debitul cardiac (minut-volumul) şi se instalează *insuficienţa circulatorie* şi, în consecinţă – hipoxia circulatorie. Hipoxia, la rândul său, antrenează un şir de reacţii compensatorii, orientate spre asigurarea organismului cu oxigen: creşte volumul sângelui circulant (pe seama intensificării eritropoiezei şi repunerii în circulaţie a eritrocitelor depozitate), se produce constricţia vaselor periferice şi redistribuirea debitului cardiac cu irigarea preferenţială a organelor de importanţa vitală, dispnee etc.

Scăderea debitului cardiac poate conduce la insuficienţa funcţională a unor organe (rinichi, ficat, creier).

În cazul deficitului contractil al ventriculului drept (insuficienţa cardiacă dreaptă), sporeşte presiunea de umplere a ventriculului drept, ceea ce va conduce la creşterea retrogradă a presiunii în atriul drept, în venele cave şi staza venoasă în marea circulaţie – ficat, în alte organe ale cavităţii abdominale, în membrele inferioare.

Insuficienţa ventriculară dreapta survine, de regulă, în urma unor afecţiuni ce produc creşterea rezistenţei periferice în mica circulaţie (emfizem pulmonar, pneumoscleroză etc.).

Ca urmare a stazei venoase, în ficat se produce hipoxia hepatică şi proliferarea reactivă a ţesutului conjunctiv cu evoluţie spre ciroză hepatică. La rândul său, ciroza hepatică va conduce la hipertensiune portală şi staza venoasă în sistemul portal, inclusiv în intestinul subţire, având drept consecinţă malabsorbţia intestinală.

Staza venoasă în ficat se asociază cu tulburări funcţionale ale ficatului (se dereglează metabolismul glucidic, proteic, lipidic, al pigmenţilor biliari, funcţia de barieră a ficatului).

Staza venoasă în membrele inferioare prezintă unul din factorii primordiali, implicaţi în producerea edemelor cardiace (vezi cap. "Edemele cardiace").

33.2. Procesele patologice în endocard. Dereglarea hemodinamicii intracardiace

Dereglările hemodinamicii intracardiace se produc în valvulopatii congenitale sau dobândite (vicii cardiace dobândite, defecte septale ventriculare şi atriale, persistenţa canalului arterial, persistenţa *foramen ovale* şi altor cardiopatii congenitale).

Etiologie generală. Leziunile aparatului valvular al inimii apar de cele mai multe ori ca urmare a proceselor inflamatorii ale endocardului. În urma fenomenelor inflamatorii, mobilitatea valvelor scade, are loc proliferarea țesutului conjunctiv, care conduce la organizarea procesului inflamator, la sclerozarea și insuficiența valvelor sau la simfiza marginilor acestora și stenozarea consecutivă a orificiilor.

Leziunile valvulare prezintă uneori un caracter distrofic, de exemplu, în alterări ateroscleroase ale lor.

În unele cazuri, insuficiența valvelor se produce ca urmare a lărgirii excesive a inelului atrioventricular (de ex., la dilatarea excesivă a ventriculilor), prin afectarea mușchilor papilari, prin afectarea cordajelor tendinoase.

Cardiopatiile congenitale, în majoritatea cazurilor, sunt rezultatul dereglării embriogenezei sub influența factorilor nocivi de mediu.

De cele mai multe ori, sunt afectate valvele stângi ale inimii. Leziunile valvelor inimii drepte se constată mult mai rar.

33.2.1. Insuficiența mitrală

Insuficiența mitrală prezintă reîngurgitarea sângelui în timpul sistolei din ventriculul stâng în atriul stâng. Aceasta este cea mai frecventă patologie a aparatului valvular al inimii și provoacă tulburarea circulației sanguine.

În insuficiența mitrală, în timpul sistolei ventriculare, o parte de sânge din ventriculul stâng refluiează în atriul stâng. Deoarece reîntoarcerea venoasă este normală, cantitatea de sânge care se acumulează în atriul stâng este mai mare (sângele venit din venele pulmonare + fracția de sânge suplimentară, refluiată din ventriculul stâng). Volumul sporit de sânge în atriul stâng conduce la dilatarea lui și la creșterea forței de contracție. În timpul diastolei ulterioare, în ventriculul stâng pătrunde un volum mai mare de sânge. Se produce o suprasolicitare prin volum a ventriculului stâng, dilatarea lui tonogenă, concomitent cu includerea mecanismului Frank-Starling de compensare. În timpul sistolei ulterioare a ventriculului stâng, datorită mobilizării mecanismului Frank-Starling, o cantitate mai mare de sânge este preluată și ejectată (o parte refluiează în atriul stâng, iar o fracție mai mare în aortă), astfel realizându-se compensarea.

În insuficienţa mitrală, în urma reîngurgitării sângelui în atriul stâng, scade atât tensiunea endsistolică în ventriculului stâng, cât şi raza acestuia. Conform legii Laplace, tensiunea parietală miocardică este produsul dintre presiunea intraventriculară şi raza ventriculului. Deci, tensiunea parietală a ventriculului stâng în insuficienţa mitrală scade, scade şi cantitatea de energie necesară pentru susţinerea tensiunii parietale, ceea ce permite ca o mai mare parte din energia contractilă să fie cheltuită pentru scurtarea fibrelor miocardice. Datorită reducerii tensiunii parietale a ventriculului stâng, consumul de oxigen este minim. Astfel, reducerea tensiunii parietale a ventriculului stâng permite acestuia o susţinere îndelungată a debitului cardiac şi compensarea perfectă a echilibrului hemodinamic.

Suprasolicitarea de lungă durată a ventriculului stâng şi atriului stâng contribuie la hipertrofia compensatorie a lor. Ulterior se produce cardioscleroza şi epuizarea ventriculului stâng şi insuficienţa cardiacă stângă. Dereglările indicilor hemodinamici sunt similare celor din insuficienţa cardiacă survenită la suprasolicitarea inimii prin volum.

Creşterea volumului de sânge în atriul stâng parvine ca o consecinţă a creşterii presiunii în atriul stâng, care se transmite retrograd în venele pulmonare. Ca urmare a sporirii presiunii în venele pulmonare, se produce congestia pulmonară, iar în cazurile în care presiunea în venele pulmonare depăşeşte presiunea coloidoosmotică (mai mult de 25 mm Hg), lichidul extravazează, formând edemul pulmonar.

Unul din mecanismele principale, orientate spre preîntâmpinarea dezvoltării edemului pulmonar în astfel de situaţii, este constricţia reflexă a arteriolelor pulmonare (reflexul Kitaev). Datorită acestei vasoconstricţii, reîntoarcerea venoasă spre inima stângă se micşorează, astfel ventriculul stâng, funcţional slăbit, reuşeşte să exercite sarcina fiziologică, ceea ce contribuie la micşorarea presiunii în venele pulmonare şi la reducerea pericolului dezvoltării edemului pulmonar.

Creşterea presiunii în venele pulmonare, concomitent cu spasmul arteriolelor pulmonare, opune o rezistenţă suplimentară circulaţiei în arborele trunchiului pulmonar, din care cauză se produce o suprasolicitare prin rezistenţă a ventriculului drept. Suprasolicitarea funcţională de lungă durată a ventriculului drept se soldează cu hipertrofia acestuia. Deoarece rezervele

funcționale ale ventriculului drept sunt mult mai reduse comparativ cu cel stâng, ventruculul drept cedează foarte curând, contribuind astfel la dezvoltarea insuficienței cardiace globale și la dereglările hemodinamice dramatice.

33.2.2. Stenoza mitrală

Prezintă leziuni ale valvelor mitrale, în care se produce un obstacol la trecerea liberă a sângelui din atriul stâng în ventriculul stâng.

În majoritatea cazurilor, se produce ca urmare a proceselor inflamatorii la nivelul valvelor bicuspidale și deseori este asociată cu insuficiența mitrală. Ca urmare a procesului inflamator, are loc sudura comisurilor valvulare și îngustarea orificiului mitral.

Stenoza mitrală produce un obstacol la trecerea sângelui din atriul stâng în ventriculul stâng. Astfel, are loc o suprasolicitare prin rezistență a atriului stâng, concomitent cu includerea mecanismului homeometric de compensare. Hiperfuncția compensatorie a atriului stâng antrenează hipertrofia compensatorie a lui. În stenozele moderate, datorită hipertrofiei, atriul stâng reușește să învingă rezistența opusă și umplerea diastolică a ventriculului stâng este normală. Mai târziu, însă, se dezvoltă insuficiența atriului stâng, presiunea diastolică în atriul stâng crește și se produce dilatația lui. Ca urmare a creșterii presiunii în atriul stâng, are loc creșterea presiunii în venele și capilarele pulmonare, vasoconctricția reflexă a arteriolelor pulmonare (reflexul Kitaev), hipertensiunea arterială pulmonară. Hipertensiunea arterială pulmonară opune rezistență ventriculului drept – fenomen care impune hiperdinamia ventriculului drept și, ulterior, hipertrofia și dilatarea cavității lui. În cele din urmă, poate surveni insuficiența ventriculului drept, concomitent cu instalarea insuficienței cardiace globale.

În stenozele mitrale severe volumul de sânge propulsat în ventriculul stâng scade, din care cauză umplerea diastolică, deci și extinderea miofibrilelor ventriculului stâng, sunt insuficiente. În astfel de condiții, mecanismul Frank-Starling este compromis și forța contracțiilor cardiace scade. Volumul bătaie scade și implicit scade și debitul cardiac, ceea ce determină scăderea tensiunii arteriale sistemice și dereglările circulatorii în astfel de patologii. Totodată, după cum am menționat, suprasolicitarea prin rezistență a ventriculului drept, în cele

din urmă, determină epuizarea funcţională a acestuia şi instalarea insuficienţei cardiace globale.

33.2.3. Insuficienţa aortică

Prezintă închiderea incompletă a orificiului aortic în timpul diastolei. Ca urmare a închiderii incomplete a orificiului aortic, în timpul diastolei are loc regurgitarea sângelui din aortă în ventriculul stâng.

Volumul sângelui regurgitat din aortă în ventriculul stâng, în timpul diastolei, este determinat de următorii factori:

- mărimea orificiului prin care se produce regurgitarea;
- rezistenţa vasculară periferică şi presiunea diastolică în aortă (rezistenţa sporită majorează regurgitarea, iar cea scăzută o diminuează);
- frecvenţa cardiacă (în bradicardie, timpul diastolei creşte, deci creşte şi volumul de sânge regurgitat în acest timp, în tahicardie volumul sângelui regurgitat scade prin reducerea timpului diastolei);
- proprietăţile diastolice ale ventriculului stâng (în insuficienţa aortică cronică, ventriculul se dilată treptat şi se hipertrofiază, complianţa diastolică creşte, ceea ce permite acceptarea unui volum sporit fără creşterea presiunii diastolice; în insuficienţa aortică acută ventriculul stâng, în lipsa hipertrofiei şi dilataţiei, va primi un volum de sânge mai mic).

În insuficienţa aortică ventriculul stâng în fiecare diastolă primeşte nu numai sângele din atriul stâng, ci şi din aortă. În consecinţă, sporeşte umplerea diastolică a ventriculului stâng, survine dilatarea lui tonogenă şi suprasolicitarea prin volum. În astfel de situaţii, se include mecanismul heterometric de compensare, hiperfuncţia şi, drept rezultat, hipertrofia compensatorie, ceea ce face posibilă menţinerea echilibrului hemodinamic.

Hipertrofia cordului conduce succesiv la dezvoltarea cardiosclerozei şi la reducerea ejecţiei sistolice, la micşorarea volumului bătaie, la creşterea volumului restant (endsistolic). Aceasta conduce la dilatarea miogenă a ventriculului stâng şi scăderea considerabilă a performanţelor sale. Se dezvoltă insuficienţa circulatorie, ca urmare a insuficienţei cardiace stângi.

În insuficienţa aortică, în urma scăderii presiunii diastolice în porţiunea iniţială a aortei, are loc scăderea fluxului coronarian, ischemia miocardică,

faptul contribuind astfel la producerea insuficienţei cardiace şi a insuficienţei circulatorii.

Dilatarea excesivă a ventriculului stâng şi a orificiului mitral conduce la apariţia insuficienţei mitrale relative, cu toate consecinţele specifice.

33.2.4. Stenoza aortică

Prezintă un obstacol în calea ejecţiei sângelui din ventriculul stâng în aortă. Graţie creşterii rezistenţei opuse ejecţiei, se produce suprasolicitarea ventriculului stâng prin rezistenţă cu includerea mecanismului homeometric de compensare. Presiunea intraventriculară şi tensiunea parietală a ventriculului stâng sporeşte. Durata perioadei de ejecţie creşte, iar viteza contracţiei şi a ejecţiei se măresc. Hiperfuncţia compensatorie predominant homeometrică antrenează hipertrofia compensatorie a cordului. Cordul hipertrofiat dezvoltă o forţă de contracţie mai mare, ceea ce face posibilă învingerea rezistenţei şi menţinerea debitului normal prin orificiul stenozat, preîntâmpinând, astfel, dezvoltarea insuficienţei circulatorii un timp îndelungat.

În faza finală a hipertrofiei în miocard se creează condiţii ce determină dezvoltarea cardiosclerozei. Ca rezultat, funcţia sistolică scade şi se dezvoltă insuficienţa ventriculară stânga. În urma scăderii ejecţiei sistolice, scade debitul cardiac, ceea ce determină diminuarea presiunii arteriale. Irigaţia cu sânge a diferitor organe este compromisă, ceea ce cauzează dereglări funcţionale ale encefalului, rinichilor, ficatului etc. Scăderea apreciabilă a presiunii în aortă determină reducerea fluxului coronarian şi ischemia miocardului, ceea ce clinic se poate manifesta prin episoade de stenocardie.

În rezultatul însuficienţei contractile a ventriculului stâng, sporeşte volumul sângelui restant, ceea ce va conduce la creşterea presiunii şi volumului enddiastolic şi la dilatarea lui. Aceasta determină creşterea retrogradă a presiunii în atriul stâng şi în venele pulmonare. Ulterior sporeşte şi presiunea în artera pulmonară. Aceasta din urmă determină hiperfuncţia şi hipertrofia ventriculului drept, care, fiind mult mai slab ca ventriculul stâng, repede cedează, favorizând dezvoltarea insuficienţei cardiace globale.

33.2.5. Insuficienţa tricuspidiană

Prezintă închiderea incompletă a valvei tricuspide în timpul sistolei ventriculului drept, ceea ce permite trecerea sângelui din ventriculul drept în atriul drept.

Ca urmare a insuficienţei tricuspidiane în timpul sistolei, o parte de sânge refluiează din ventriculul drept în atriul drept. Umplerea diastolică a atriului drept va creşte (sângele venit din venele cave + sângele refluiat din ventriculul drept). În diastola ulterioară se produce o supraîncărcare cu volum şi hiperfuncţia predominant heterometrică a ventriculului drept. Hiperfuncţia ventriculului drept antrenează hipertrofia acestuia.

Rezervele funcţionale ale ventriculului drept sunt mult mai reduse, comparativ cu cele ale ventriculului stâng, de aceea, în caz de suprasolicitări, el cedează mult mai repede. Survine insuficienţa ventriculară dreaptă şi o dilatare ventriculară suplimentară, care dilată şi mai mult inelul tricuspidian, agravând astfel insuficienţa tricuspidiană de acum existentă.

Creşterea presiunii în ventriculul şi atriul drept se reflectă retardat în sistemul venei cave prin staza venoasă în marea circulaţie. În organe şi ţesuturi se produce hipoxia circulatorie, care, la rândul său, conduce la tulburări metabolice şi dereglarea funcţiei. Astfel, staza venoasă în ficat conduce la hipoxia parenchimului hepatic, la procese distrofice şi proliferarea reactivă a ţesutului conjunctiv cu dezvoltarea cirozei hepatice cardiogene. Ciroza hepatică, la rândul său, cauzează hipertensiunea portală, extravazarea şi acumularea lichidului în cavitatea peritonială – ascita.

Staza venoasă în marea circulaţie contribuie la dezvoltarea edemelor periferice.

La regurgitarea tricuspidiană moderată volumul de sânge propulsat în artera pulmonară este suficient. În cazurile în care presiunea în circulaţia pulmonară este sporită, volumul de sânge propulsat în artera pulmonară scade simţitor şi creşte volumul de sânge regurgitat în atriul drept. Faptul are loc din cauza că în astfel de situaţii sângele din ventriculul drept va fi vehiculat mai uşor în atriul drept decât în artera pulmonară, având drept consecinţă tulburări hemodinamice serioase în ambele circulaţii.

33.2.6. Stenoza tricuspidiană

Stenoza tricuspidiană prezintă un obstacol în calea fluxului sanguin din atriul drept în ventriculul drept. Ca urmare, sporeşte presiunea în atriul drept şi are loc dilatarea acestuia. Creşterea presiunii în atriul drept se reflectă asupra venelor cave, din care cauză se produce staza venoasă în viscere cu repercusiuni serioase asupra funcţiei acestora.

Scăderea fluxului sanguin prin orificiul atrioventricular drept cauzează scăderea minutvolumului ventriculului drept, deci şi a fluxului sanguin spre inima stângă. Aceasta antrenează neangajarea funcţională suficientă a compartimentelor inimii stângi şi suscită dereglări hemodinamice serioase (scade umplerea diastolică a ventriculului drept, ceea ce determină scăderea volumului bătaie şi a debitului cardiac, scăderea presiunii arteriale). Se tulbură irigarea cu sânge a viscerelor, ceea ce determină dereglări funcţionale ale acestora.

Staza venoasă în marea circulaţie determină hipoxia şi dereglări metabolice în ţesuturi.

33.2.7. Viciile cardiace congenitale

Genaralităţi. La făt, schimbul de CO_2 şi O_2 se realizează la nivelul placentei. Plămânii nu funcționează ca un organ specializat, din care cauză la făt circulaţia sanguină este unică – cea sistemică. De la placentă, sângele nimereşte prin vasele cordonului ombilical în v. cava inferioară, atriul drept şi de aici, prin *foramen ovale*, o parte din sânge trece în atriul stâng, ventriculul stâng, aortă. O altă parte de sânge din atriul drept trece în ventriculul drept şi mai departe în artera pulmonară. Din artera pulmonară fracția majoră de sânge prin canalul arterial (Batolli) trece în aortă şi doar o cantitate mică de sânge trece prin plămâni (Sângele parvenit în atriul drept prin v. cava superioară urmează acelaşi traseu). Din aortă, prin arterele ombilicale, sângele nimereşte în placentă, unde se realizează schimbul de gaze.

După naştere, canalul arterial şi *foramen ovale* se închid. Circulaţia placentară este deconectată prin separarea placentei. Astfel, în perioada postnatală se instalează cele două circulații independente în serie.

Etiologie generală. În etiologia cardiopatiilor congenitale sunt implicați atât factorii de mediu, cât şi cei ereditari.

În majoritatea cazurilor, cardiopatiile congenitale sunt rezultatul dereglării embriogenezei sub influenţa factorilor de mediu. Cea mai vulnerabilă perioadă în această privinţă sunt primele 6-8 săptămâni de sarcină. Factorii de mediu ce deregleazǎ embriogeneza pot fi fizici (acţiunea razelor ionizante), chimici, inclusiv medicamentele (citostatice, antibiotice, progesteron), intoxicaţia alcoolică la gravide, carenţa de vitamine sau de microelemente, diabetul zaharat la gravide, factorii biologici (infecţii virale la gravide – rubeola, herpesul).

În aproximativ 10% din cazuri, cardiopatiile congenitale prezintă anomalii ereditare şi se produc ca rezultat al mutaţiilor genice sau anomaliilor cromozomiale. Astfel, de exemplu, în sindromul Down se constată defecte septale (atriale şi ventriculare), persistenţa canalului arterial, tetralogia Fallot; în sindromul Turner se constată coarctaţia aortică, defecte septale ventriculare etc. Deseori există o asociere a factorilor de mediu cu cei ereditari.

Patogenie generală. În comunicările intercavitare prin foramen ovale, canalul arterial sau defectele septale se constată şunturi stânga – dreapta sau dreapta – stânga.

Direcţia unui şunt este determinată de următorii factori:

1. Diferenţa de presiune de o parte şi cealaltă a comunicării;
2. Rezistenţa opusă expulzării sângelui din cavităţile comunicante;
3. Mărimea comunicării.

În şunturile cu flux sanguin stânga – dreapta (şunt arterio-venos) dereglările hemodinamice sunt determinate, în special, de suprasolicitarea prin volum a ventriculului drept (de exemplu, în defecte septale atriale), a ventriculului stâng (de exemplu, la persistenţa canalului arterial) sau suprasolicitarea poate fi a ambilor ventriculi (cum se constată în defectele septale ventriculare). În astfel de situaţii, în urma suprasolicitărilor, se produce hipertrofia compartimentelor cardiace respective cu evoluţie spre cardioscleroză şi insuficienţă cardiacă.

În şunturile cu flux sanguin dreapta stânga (şunt veno-arterial) patogenia este dominată de hipoxemie. Hipoxemia se produce din cauza că în astfel de şunturi are loc amestecarea sângelui venos cu cel arterial. Pe de altă parte, hipoxemia este determinată şi de fluxul pulmonar scăzut,

care se constată în astfel de şunturi. O parte din sângele venos nu trece prin plămâni şi schimbul de gaze nu se efectuează, ceea ce accentuează şi mai mult hopoxemia. Ca urmare a hipoxemiei, se instalează hipoxia ţesuturilor, care generează dereglări metabolice, acidoză metabolică, dispnee, eritrocitoză absolută secundară.

33.3. Dereglările ritmului cardiac

Dereglările de ritm sunt condiționate de perturbarea separată sau combinată a principalelor funcţii ale inimii: automatismului, excitabilității, conductibilității.

Nodulul sinusal, situat în atriul drept, este pacemaker de gradul I (dominant), care în mod normal generează 60–80 impulsuri pe minut. Automatismul nodulului atrioventricular (pacemaker gr II) este de 40–60 impulsuri pe minut, iar cel al fibrelor Purkinje (pacemaker gr III) – 15–40 imp/min.

În mod normal, impulsul generat de nodulul sinusal se transmite atriilor şi ventriculilor, producând excitaţia şi contracţia acestora şi pe parcurs descărcând pacemakerii de gr. II şi III. Nodulul sinusal este numit pacemaker *nomotopic*, iar orice pacemaker localizat în afara nodului sinusal este numit *ectopic*. Ritmurile generate de aceşti pacemakeri sunt numite, respectiv, nomotopic şi ectopic. Răspândirea normală a impulsului din nodulul sinusal şi excitaţia atriilor şi ventriculilor înregistrează pe electrocardiogramă (ECG) unde P, QRS şi T obişnuite.

33.3.1. Aritmiii datorate dereglării automatismului nodulului sinusal

Tahicardia sinusală.

Tahicardia sinusală se caracterizează prin creşterea frecvenţei contracţiilor cardiace.

Cauze. Poate fi provocată de următorii factori:

1) activarea influenţelor simpatice asupra inimii (în efort fizic, stres emoţional, hipotensiunea arterială acută, creşterea presiunii în atriul drept, hipertermie, febră etc.);

2) diminuarea influenţelor sistemului nervos parasimpatic asupra inimii (la alterarea nucleelor subcorticale, nucleelor bulbului rahidian, a căilor de

conducere a ganglionilor parasimpatici, în rezultatul scăderii proprietăţilor colinoreactive ale miocardului);

3) afectarea nodulului sinusal în procese inflamatorii, ischemie, necroză (la acţiunea directă a diferitor factori infecţioşi, toxici asupra nodulului sinusal).

Patogenie. Fenomenele electrofiziologice de bază ale tahicardiei sinusale sunt scăderea gradului de repolarizare, accelerarea proceselor de depolarizare spontană diastolică lentă şi scăderea potenţialului prag al celulelor nodulului sinusal. În aceste cazuri, funcţia de pacemaker e realizată la fel de nodulul sinusal, însă frecvenţa cardiacă e mai mare de 80/min. Propagarea impulsului prin atrii şi ventriculi nu e modificată, de aceea pe ECG se înregistrează unde P, QRS şi T obişnuite. Intervalul R – R e micşorat, dar egal.

Consecinţe. În tahicardii moderate sporeşte minut-volumul, tensiunea arterială şi viteza circulaţiei sanguine, ceea ce contribuie la aprovizionarea optimă cu oxigen şi substraturi metabolice ale ţesuturilor şi prezintă un mecanism adaptativ important în efortul fizic, insuficienţa cardiacă, hipotensiunea arterială acută etc.

Totuşi, din cauza scurtării diastolei consumului exagerat de oxigen, utilitatea tahicardiei ca mecanism de compensare este doar relativă. În tahicardii severe umplerea diastolică a ventriculilor este insuficientă, din care cauză nu tot sângele care vine spre ventriculi este pompat în circulaţie şi, în consecinţă, scade presiunea arterială sistemică. Concomitent, creşte presiunea în atriul stâng, care se transmite retrograd în venele pulmonare, determinând vasoconstricţia reflexă a arteriolelor pulmonare şi creşterea rezistenţei pulmonare.

În urma scăderii tensiunii arteriale şi a debitului cardiac, se produce hipoperfuzia tuturor organelor şi dereglarea funcţiei acestora. Astfel, hipoperfuzia renală conduce la scăderea diurezei şi activizarea aparatului juxtaglomerular cu descărcări sporite de renină; diminuarea fluxului sanguin cerebral conduce la dereglarea funcţiei encefalului etc. În tahicardii severe scurtarea diastolei diminuează fluxul sanguin coronar, din care cauză se produce ischemia miocardică, urmată de episoade de stenocardie şi diminuarea performanţelor cardiace.

Bradicardia sinusală

Se manifestă prin scăderea frecvenței contracțiilor cardiace mai jos de 60 bătăi/minut (dar nu mai puțin de 30 bătăi /min), cu intervale egale. Funcția de pacemaker o exercită nodulul sinusal. În bradicardie, scăderea frecvenței cardiace se datorează, în special, alungirii diastolei, în timp ce durata sistolei suferă modificări neînsemnate.

Etiologie. Bradicardia sinusală poate fi provocată de următorii factori:

1) activarea influențelor vagale asupra inimii la excitarea nucleelor sau a terminațiunilor nervoase ale nervului vag, ca urmare a sporirii presiunii intracraniene în meningite, encefalite, hemoragii intracraniene, tumori și comoții cerebrale, creșterea presiunii intraventriculare și a tonusului miocardului (reflexul Bezold-Jarisch), la compresia globilor oculari (reflexul Dagnini-Aschner), la compresia zonei bifurcației carotidelor (reflexul Hering), plexului solar etc.;

2) diminuarea influențelor simpatice asupra inimii (afecțiunile hipotalamusului, ale căilor eferente, ganglionilor și terminațiunilor nervoase ale sistemului nervos simpatic, scăderea proprietăților adrenoreactive ale inimii);

3) acțiunea nemijlocită a factorilor nocivi asupra celulelor nodulului sinusal (trauma mecanică, hemoragii, necroză, factori toxici, substanțe medicamentoase – kinina, digitalicele, colinomimeticele, opiaceele, diferiți metaboliți – bilirubina liberă, acizii biliari).

Patogenie. Sistemul nervos parasimpatic, prin mediatorul său acetilcolina, reduce frecvența contracțiilor cardiace prin prelungirea duratei de depolarizare diastolică și prin creșterea valorii potențialului diastolic maxim și, în consecință, reduce excitabilitatea nodulului sinusal. La o acțiune exagerată sau de lungă durată, factorii etiologici enumerați pot să producă nu numai bradicardie sinusală, ci chiar stoparea tranzitorie a generării impulsurilor în nodulul sinusal. O astfel de situație poartă denumirea de "refuzul nodulului sinusal", "sinus arrest". Pe ECG se înregistrează o pauză lungă (lipsa PQRST – izolinie), care depășește două intervale R–R normale.

Consecințe. Bradicardia sinusală, în cazul în care frecvența cardiacă scade sub 40 contracții pe minut, poate determina scăderea debitului cardiac și, implicit, insuficiența circulatorie. În bradicardii severe dereglările

hemodinamice sunt similare celor din insuficienţa cardiacă – sporeşte presiunea în atrii, care se transmite retrograd în venele pulmonare, ceea ce determină vasoconstricţia pulmonară şi hipertensiunea în mica circulaţie. Ca urmare a scăderii debitului cardiac, se produc tulburări circulatorii în diferite organe şi sisteme, ce determină dereglările funcţionale în ele.

Aritmia sinusală

Se caracterizează prin generarea neuniformă a impulsurilor în nodulul sinusal şi prin intervale neuniforme dintre contracţiile succesive ale inimii.

Aritmia sinusală *respiratorie* apare ca urmare a schimbărilor tonusului vagal în diferite faze ale respiraţiei – în inspir, frecvenţa creşte, iar în expir, frecvenţa contracţiilor cardiace scade. Această aritmie dispare la reţinerea respiraţiei, la efort fizic. E caracteristică, în special, persoanelor tinere, din care cauză astfel de aritmie se numeşte *aritmie respiratorie juvenilă.*

Aritmia sinusală *nerespiratorie*, de obicei, e determinată de afectarea nodulului sinusal (în cardiopatie ischemică, miocardite, intoxicaţie digitalică etc.).

Pe ECG se înregistrează intervalele R - R variate, diferenţa dintre cel mai scurt şi cel mai lung interval depăşind 10% din intervalul R - R mediu.

Aritmiile sinusale nu au repercusiuni asupra hemodinamicii sistemice.

33.3.2. Aritmii datorate dereglărilor excitabilităţii miocardului. Extrasistoliile

Extrasistola prezintă o contracţie prematură a cordului sau a unor părţi ale lui, suscitată de un impuls venit din focarul ectopic.

Cauzele apariţiei focarelor ectopice pot fi: procesele inflamatorii în miocard (miocardite), ischemia miocardului, dishomeostaziile electrolitice (hiperkaliemia), acidoza, intoxicaţiile (nicotinice, alcoolice), tulburările endocrine (hipertiroidismul). Un efect aritmogen au şi unele medicamente (digitalicele, cofeina, tiroxina) la supradozarea lor.

Patogenia. Unul din mecanismele patogenetice ale extrasistoliilor poate fi următorul. Automatismul propriu al segmentelor subiacente ale sistemului conductor cardiac (pacemakeri potenţiali) se manufestă la sporirea capacităţii de generare a impulsurilor acestor zone ale miocardului. Faptul e posibil la formarea diferenţei de potenţial între miocitele vecine, din cauza finisării

nesimultane a repolarizării în ele, ceea ce poate să provoace excitaţia în fibrele care au ieşit deja din faza refractară. Acest fenomen se constată în ischemia locală a miocardului, la intoxicaţii cu glicozide cardiace etc.

Conform *legii inexcitabilităţii periodice* a cordului, muşchiul cardiac nu răspunde la numeroşi stimuli de origine extranodală, parveniţi în perioada refractară absolută. În cazul în care aceşti stimuli parvin în perioada de excitabilitate normală, dar înaintea impulsului generat de nodulul sinusal, ei pot provoca o depolarizare precoce şi o sistolă prematură a cordului. După această extrasistolă survine perioada refractară, proprie extrasistolei, care va împiedica răspunsul cardiac la stimulul ordinar de origine nodală. Din această cauză, extrasistola este urmată, de regulă, de o pauză compensatorie, care poate fi completă sau incompletă.

În funcţie de localizarea focarului ectopic, din care porneşte impulsul extraordinar, se deosebesc câteva tipuri de extrasistole: atrială, atrio-ventriculară şi ventriculară. Extrasistolele atriale şi atrioventriculare se numesc *supraventriculare.*

Extrasistolele pot fi monotope – dintr-un singur focar, sau politope, din mai multe focare ectopice; solitare sau în grup, unice sau multiple (mai frecvente de 5/ min).

În cazul în care extrasistolele alternează în mod regulat cu complexele normale, se vorbeşte de *aloritmie.* Aloritmia poate să se producă în urma asocierilor complexelor normale cu extrasistole atriale, atrio-ventriculare sau ventriculare. În patologia cardiacă la om mai frecvent se înregistrează trei variante de aloritmii: *bigeminia* – extrasistolia dupa fiecare complex normal; *trigeminia* – extrasistolia după fiecare două complexe normale; *cvadrigeminia*- extrasistolia după fiecare trei complexe normale. Mai frecvent se constată bigeminia.

Întrucât unda de excitaţie, apărută în locul neobişnuit, se propagă în direcţie schimbată (neobişnuită), aceasta se reflectă asupra structurii câmpului electric al cordului şi se manifestă pe electrocardiogramă. Fiecare tip de extrasistole are un tablou electrocardiografic propriu, care permite a determina localizarea focarului ectopic de excitaţie.

Extrasistola atrială

Extrasistola atrială apare la un impuls ectopic din atrii, însă traseul acestuia prin atrii este neobişnuit. În cazul în care impulsul e generat în

partea superioară a atriilor, propagarea lui prin acestea nu e modificată substanțial și pe ECG se înregistrează unda P pozitivă; la un impuls din partea de mijloc, unda P este bifazică sau aplatizată, la un impuls din partea inferioară a atriilor, unda P este negativă (din cauza propagării retrograde a excitației). Deoarece mersul impulsului prin joncțiunea AV și ventriculi nu e modificat, celelalte componente ale complexului nu sunt schimbate.

Extrasistoliile atriale se caracterizează printr-o oarecare alungire a intervalului diastolic T-P după extrasistolă, fapt ce are loc din cauza că transmiterea retrogradă a excitației descarcă înainte de timp impulsul sinusal normal. Următorul impuls atrial, ce apare peste un interval normal, întrucâtva rămâne în urmă de momentul terminării excitației ventriculelor – pauză compensatorie incompletă.

Extrasistolele joncționale (atrioventriculare)

Se produc ca urmare a apariției unui focar ectopic de excitație localizat în joncțiunea atrioventriculară.

Prezentarea electrocardiografică implică trei variante de extrasistole joncționale:

1) extrasistole joncționale superioare – focarul ectopic este localizat în partea superioară a joncțiunii atrioventriculare. Deoarece excitația suplimentară se răspândește în atrii retrograde, unda P este negativă și precedează complexul QRS, ultimul are configurație normală;

2) extrasistole joncționale medii – focarul ectopic este localizat în partea medie a joncțiunii atrioventriculare, din care cauză impulsul ajunge concomitent la atrii și ventriculi. Unda P extrasistolică se contopește cu complexul QRS, înregistrându-se doar complexul QRS și unda T nemodificate;

3) extrasistole joncționale inferioare – focarul ectopic este localizat în partea inferioară a joncțiunii atrioventriculare. Din cauză că impulsul ajunge mai întâi la ventriculi, apoi la atrii, complexul QRS nemodificat este urmat de unda P negativă. Extrasistoliile supraventriculare, de regulă, sunt urmate de o pauză compensatorie incompletă.

Extrasistola ventriculară

Focarul ectopic este situat în unul din ventriculi. Acest umpuls depolarizează inițial ventriculul în care a apărut, apoi se răspândește spre celălalt.

Pentru extrasistolele ventriculare este caracteristică lipsa undei P (deoarece în acest timp nodulul atrioventricular se află în perioada refractară absolută, impulsul extrasistolic este blocat şi nu se răspândeşte spre atrii), pauza compensatorie, de obicei completă, şi complexul QRS deformat.

Consecinţe. Gradul dereglării circulaţiei sanguine, provocate de extrasistolie, variază în funcţie de localizarea focarului ce produce extrasistolia şi de durata manifestărilor acestuia. De exemplu, în extrasistolia ventriculară contracţiile ventriculilor pot coincide cu sistolele atriilor. În astfel de situaţii, sistola atrială nu poate învinge rezistenţa opusă de presiunea creată de sistola ventriculară. Deschiderea valvelor atrioventriculare devine imposibilă (se produce "ocluzia atriilor"). Are loc creşterea presiunii în atrii, dilatarea lor excesivă şi refluierea sângelui din atrii în venele pulmonare.

Tahicardia paroxistică reprezintă extrasistole consecutive de înaltă frecvenţă apărute în grup. În acest caz, ritmul normal instantaneu este întrerupt de un acces de contracţii cu frecvenţa de la 140 până la 250 pe minut. Durata accesului poate fi diferită – de la câteva secunde până la câteva minute, ore, zile sau chiar săptămâni, apoi tot aşa de subit încetează şi se restabileşte ritmul normal.

Ca şi extrasistolia, tahicardia paroxistică poate fi supraventriculară şi ventriculară. Segmentele distale ale sistemului conductor nu sunt apte de a reproduce frecvenţa înaltă a impulsaţiei provenite din porţiunile proxime, din care cauză în tahicardia paroxistică atrială majoritatea impulsurilor nu poate fi propagată de nodulul atrioventricular. ECG în tahicadria paroxistică atrială are aspectul unui şir de extrasistole din porţiunea respectivă a atriilor, adică cu unda P pozitivă, bifazică, aplatizată, negativă, urmată de un coplex QRS şi undă T nemodificate.

Fluterul atrial

Fluterul atrial este o tahiaritmie atriala regulată cu frecvenţa de 220–350 pe minut (mai frecvent 280-300 pe min.). Contracţiile ventriculare pot fi ritmice sau aritmice. Mai frecvent acestea sunt ritmice cu frecvenţa aproximativ de 150/min. În fluterul atrial fiecare undă de excitaţie cuprinde întreg atriul.

Cauze. Mai frecvent apar în afecţiuni organice ale cordului: cardiopatie ischemică cronică, focare necrotice în miocard, valvulopatii, procese

inflamatorii în pericard, tulburări endocrine (hipertiroidism), intoxicații alcoolice cronice, supradozări digitalice.

Patogenie. Mecanismele principale ce stau la baza producerii fluterului atrial pot fi următoarele: mişcarea circulară a unui impuls; reintrarea impulsului pe căi multiple; unul sau mai multe focare ectopice de excitație.

În rezultatul excitărilor frecvente şi ritmice ale atriilor în fluterul atrial, pe ECG se înregistrează unde frecvente (de la 200 până la 400 pe minut) şi ritmice – unde “F” de fluter atrial. Aceste unde sunt asemănătoare între ele cu aspectul “dinţilor de ferestrău”şi nu sunt separate de o linie izoelectrică. Răspândirea impulsului prin ventriculi e obişnuită, deci complexul QRS şi unda T sunt nemodificate. Frecvenţa complexelor ventriculare QRS în fluterul atrial este întotdeauna mai mică comparativ cu frecvenţa undelor atriale F. În majoritatea cazurilor, spre ventriculi este condus fiecare al 2-lea, al 3-lea, al 4-lea impuls.

Consecințe. În tahiaritmii cu frecvenţă înaltă (mai mult de 160-180 bătăi/min) performanţele cardiace scad considerabil, din cauza reducerii duratei diastolei, consumului exagerat de oxigen, paralel cu reducerea fluxului coronar. Aceasta poate să genereze insuficienţa cardiacă, însoţită de scăderea debitului cardiac, de scăderea tensiunii arteriale şi dereglări hemodinamice severe.

Fibrilația atrială

Prezintă o dereglare de ritm, în care excitația şi contracţia atriilor ca un tot întreg este înlocuită cu contracţii frecvente neregulate şi necoordonate ale diferitelor fascicule musculare ale atriilor sub influenţa impulsurilor ectopice cu frecvenţa de 350-700/min. Spre nodulul atrioventricular, într-o unitate de timp, soseşte un număr diferit de impulsuri din atrii. O parte din aceste impulsuri, fiind foarte slabe, nu ajung până la joncţiunea atrioventriculară şi ventriculi, iar o altă parte ajunge la nodulul atrioventricular în faza refractară. Din această cauză, numai o parte din impulsuri este transmisă la ventriculi, provocând excitația şi contracţia haotică a lor.

Deoarece în fibrilația atrială nu există excitația atriilor ca un tot întreg, pe ECG lipseşte unda P, iar în locul ei apar undele *f* de fibrilație, ce reflectă excitațiile solitare ale fibrelor atriale. Excitarea ventriculilor are

loc neregulat, însă în succesiune obişnuită, de aceea pe ECG se înregistrează complexele QRS şi unde T nemodificate, însă cu intervale R-R diferite.

Fibrilaţia atrială poate fi permanentă şi paroxistică, ea apare preponderent la afectarea atriului stâng şi conduce la scăderea dramatică a debitului cardiac (până la 30% din iniţial) şi dereglări hemodinamice severe, mai pronunţate comparativ cu cele dun fluterul atrial.

Fluterul ventricular prezintă o aritmie gravă a ventrticulilor cu frecvenţa 150–300 pe minut cu ritm regulat. Deşi ineficiente din punct de vedere hemodinamic, aceste contracţii pot menţine pe un timp scurt circulaţia minimă. Pe ECG se înregistrează complexe QRS şi unde T care confluiază, formând unde mari sinusoidale mai mult sau mai puţin regulate.

Fibrilaţia ventriculară repreprezintă contracţii fibrilatorii haotice, rapide, neregulate cu frecvenţa de 150–500 pe minut şi este expresia unei depolarizări ventriculare anarhice. Miocardul este funcţional fragmentat în zone cu grade variate de depolarizare şi repolarizare. Contracţia eficientă a ventriculilor e imposibilă. Debitul cardiac este complet redus, tensiunea arterială scade la zero şi nu mai poate fi măsurată. Din punct de vedere hemodinamic, fibrilaţia ventriculară se echivalează cu stopul cardiac. Pe ECG se înregistrează unde haotice, neregulate, cu amplitudine joasă şi cu formă diferită. Aceste dereglări de ritm survin în perioada terminală în cardiopatii ischemice, infarct miocardic acut, miocardite. Pot surveni şi în embolia arterei pulmonare, traume electrice, dishomeostazii electrolitice, crize tirotoxice etc.

Patogenia generală a extrasistoliilor, tahicardiilor paroxistice, fluterului şi fibrilaţiei atriale şi ventriculare include două tipuri de mecanisme electrofiziologice:

1) reentry (reintrarea repetată a impulsului), circulaţia excitaţiei;

2) formarea focarelor ectopice de automatism.

Reintrarea prezintă un mecanism general de producere a aritmiilor cardiace. Mecanismul principal al reintrării este mişcarea circulară a excitaţiei, care constă în următoarele.

În condiţii normale, impulsul sinusal se răspândeşte în toate direcţiile, excită întreg miocardul ventricular şi se stinge, în momentul în care toată

masa ventriculară se află în stare depolarizată, refractară. În diverse stări patologice ale cordului se modifică proprietățile locale ale miocardului și propagarea impulsului într-o oarecare direcție se oprește, adică undele de depolarizare se transmit în jurul cordului într-o singură direcție. Aceste condiții sunt următoarele:

1) *lungimea mare a căii circulare* – în acest caz, impulsul revine în punctul de pornire inițială peste un timp mai îndelungat și mușchiul stimulat anterior nu mai este refractar, din care cauză impulsul va repeta fără întrerupere deplasarea sa circulară;

2) *viteza mică de conducere a impulsului* – în acest caz, impulsul se va întoarce în punctul inițial de pornire peste un interval de timp mai mare, mușchiul stimulat anterior poate fi în afara perioadei refractare și impulsul poate continua să circule fără întrerupere;

3) *perioada refractară scurtă a mușchiului* – în acest caz, la fel, se face posibilă reintrarea impulsului în teritoriul anterior excitat.

Mecanismele de formare a focarelor ectopice, la fel, sunt diferite. Mai esențiale sunt:

1) fluctuațiile potențialului transmembranar;
2) potențialul vestigial;
3) curentul electric lezional local.

Fluctuațiile potențialului transmembranar de repaus al celulei pot surveni în urma acțiunii diferitor factori (hipoxia, hipokaliemia, extensiunea mecanică, hipoosmolaritatea, intoxicațiile etc.). În cazul în care valoarea potențialului atinge nivelul pragal, se produce depolarizarea rapidă a celulei și generarea unui impuls ectopic de excitație.

Potențialul vestigial poate declanșa la fel formarea focarului ectopic de generare a impulsului, în cazul în care acesta va atinge valoarea pragală de excitare a cardiomiocitului.

Curentul electric lezional local apare în zonele miocardului cu leziuni celulare. În cazul acesta, între celulele vecine intacte și cele lezate se formează potențial regional – focar ectopic de excitare.

În tahicardii paroxistice, fluter și fibrilații atriale și/sau ventriculare în miocard, au loc *tulburări fizico-chimice și metabolice.* O importanță primordială se atribuie excesului de K^+ în spațiul extracelular, provenit din

cardiomiocitele lezate, acumulării de Ca^{2+} în spațiul intracelular, acidozei, acumulării în cardiomiocite a acizilor grași liberi și AMP-ciclic.

Cauzele principale ale perturbărilor electrolitice sunt dereglările funcției pompelor ionice dependente de energie ale membranelor cardiomiocitelor și organitelor lor.

Sporirea conținutului de lactat în miocard prezintă la fel un factor important al aritmogenezei. Concomitent cu majorarea conținutului de lactat în miocard, se constată micșorarea potențialului de repaus, reducerea duratei potențialului de acțiune și micșorarea amplitudinii lui, accelerarea fazei de depolarizare.

Un rol important în aritmogeneză se incriminează acumulării de acizi grași liberi în cardiomiocite. Sporirea conținutului de acizi grași liberi în miocardul ischemiat se datorează, în special, activației lipolizei sub influența catecolaminelor, captării acizilor grași liberi de către cardiomiocite din plasma sanguină, hidrolizei fosfolipidelor membranare. Baza efectului aritmogen al acizilor grași liberi o constituie reducerea valorii potențialului de acțiune.

33.3.3. Aritmiile datorate dereglărilor de conductibilitate

Proprietatea de a propaga impulsul o posedă toate celulele miocardului, însă în cea mai mare măsură această proprietate o posedă celulele sistemului de conducere a inimii.

Etiologie generală. Modificările funcționale sau organice în sistemul conductor cu dereglări de conductibilitate se pot produce în rezultatul acțiunii factorilor următori:

1) activării influențelor parasimpatice asupra inimii și (sau) modificării proprietăților colinoreactive ale cordului (efectul dromotrop negativ al acetilcolinei);

2) leziunilor nemijlocite ale celulelor sistemului conductor al inimii (necroză, hemoragii, traumă chirurgicală, tumori, cicatrice, extindere excesivă a mușchiului cardiac, intoxicații cu alcool, nicotină, digitalice, kinidină, beta-adrenoblocatori, toxine bacteriene, infecții virale, hiperkaliemie).

Dereglările conductibilității sinoatriale (blocul sinoatrial)

Blocul sinoatrial prezintă o astfel de dereglare a conductibilității, în care impulsurile nu pot fi propagate din nodulul sinusal spre atrii. Se deosebesc

blocuri sinoatriale de gradul I,II şi III (respectiv, încetinirea propagării impulsului de la nodulul sinusal spre miocardul atrial, propagarea parţială a impulsurilor şi blocul complet, cu reţinerea tuturor impulsurilor generate în nodulul sinusal). În ultimul caz, activitatea electrică şi mecanică a inimii nu poate fi declanşată – apare *asistolia electrică urmată de asistolia mecanică*. În absenţa influenţelor sinusale (în majoritatea cazurilor), funcţia de pacemaker e preluată de nodulul atrioventricular, ce impune un ritm joncţional de supleere.

Dereglările conductibilităţii intraatriale (blocul intraatrial)

În astfel de bloc se deregleză propagarea impulsului pe căile conductorii ale atriilor.

Deoarece nodulul sinusal e situat în atriul drept, excitarea atriului drept în normă se produce ceva mai degrabă decât a atriului stâng. Creşterea heterocroniei excitaţiei în situaţii patologice va determina grade variabile de dereglare a conductibilităţii intraatriale, lărgirea şi croşetarea undei P.

Dereglările conductibilităţii atrioventriculare (blocul atrioventricular)

Dereglările conductibilităţii atrioventriculare se caracterizează prin întârzierea sau stoparea propagării impulsurilor de la atrii spre ventriculi. Tulburările conductibilităţii atrioventriculare se împart în două grupe mari: blocul atrioventricular complet şi incomplet. Blocul atrioventricular incomplet, la rândul său, poate fi de gradul I şi II.

În blocul atrioventricular de gradul I conducerea impulsului este întârziată, dar toate impulsurile sunt conduse. Pe ECG acest bloc se manifestă prin alungirea constantă a intervalului P-Q. Răspândirea impulsurilor prin ventriculi este obişnuită, deci complexul QRS şi unda T sunt normale.

Blocul atrioventricular gradul II poate fi de mai multe tipuri: tip Mobitz I (cu perioade Wenckebach), tip Mobitz II, bloc atrioventricular 2:1, bloc atrioventricular avansat.

Blocul atrioventricular gadul II tip Mobitz I se caracterizează prin afectarea progresivă a conductibilităţii, prin joncţiunea atrioventriculară până la blocarea completă a impulsului cu decăderea unei contracţii ventriculare. În timpul pauzei îndelungate, conductibilitatea atrioventriculară se restabileşte şi nodulul atrioventricular conduce cu uşurinţă impulsul spre ventriculi. Ulterior, conductibilitatea atrioventriculară se înrăutăţeşte iarăşi şi începe un ciclu

similar. Pe ECG înrăutățirea treptată a conductibilității atrioventriculare se manifestă prin alungirea progresivă a intervalului PQ de la un complex la altul. În momentul în care trecerea impulsului de la atrii spre ventriculi este complet blocată, unda P nu este urmată de complexul QRS şi se înregistrează o pauză lungă. După pauză se constată cel mai scurt interval PQ şi ciclul se repetă. Perioadele de alungire treptată a intervalelor PQ şi decăderea complexului ordinar QRS poartă denumirea de *perioade Wenckebach*. Deoarece trecerea impulsului prin ventriculi nu e modificată, complexul QRS şi T are un aspect obişnuit.

Blocul atrioventricular gradul II tip Mobitz II. Pentru astfel de bloc, e caracteristică, de asemenea, înrăutățirea conductibilității atrioventriculare cu raportul blocării conducerii atrioventriculare 4:3, 3:2, 4:3, 5:4 sau neregulat. Spre deosebire de tipul *Mobitz* I pe ECG, decăderea complexului QRS nu este precedată de alungirea progresivă a intervalului PQ. Intervalul PQ este constant (normal sau alungit).

Blocul atrioventricular gradul II 2:1 se caracterizează prin blocarea fiecărui al doilea impuls sinusal şi prin decăderea fiecărei a doua contracție a ventriculilor. Pe ECG fiecare a doua undă P nu este urmată de complexul QRS şi unda T.

Blocul atrioventricular gradul II avansat. În astfel de bloc, conductibilitatea prin joncțiunea atrioventriculară se dereglează în aşa măsură, încât spre ventriculi nu sunt conduse două sau mai multe impulsuri sinusale consecutive, din care cauză decad două sau mai multe contracții ventriculare. Pe ECG un complex PQRS normal poate fi urmat de două sau mai multe unde P consecutive, la care revine un singur complex QRST.

Blocul atrioventricular gradul III, sau complet. Se caracterizează prin întreruperea completă tranzitorie sau permanentă (ireversibilă) a trecerii impulsurilor sinusale spre ventriculi prin joncțiunea atrioventriculară, prin trunchiul fasciculului Hiss, rădăcina ramificației acestuia.

În astfel de situații, activitatea ventriculară sub influența impulsurilor proveniți din nodulul sinusal nu este posibilă şi intră în funcție pacemakerii de gr. II sau III, care preiau activitatea ventruculară. În astfel de bloc, atriile sunt excitate de impulsurile provenite din nodulul sinusal, iar ventriculii sunt excitați de impulsurile provenite din centrele de automatism de gr. II

sau III. Astfel, atriile şi ventriculii funcţionează independent, fiecare în ritm propriu, frecvenţa contracţiilor atriale fiind mai mare. Pe ECG se înregistrează unde P independente de complexele QRS. Intervalele P-P şi R-R sunt egale între ele, constante, însă intervalul P-P întotdeauna e mai mic comparativ cu R-R.

Consecinţe. În blocul atrioventricular, însoţit de scăderea considerabilă a frecvenţei cardiace, se constată dereglări hemodinamice severe. Astfel, în bradicardii ventriculare cu frecvenţa mai mică de 40 bătăi/minut debitul cardiac scade în aşa măsură, încât tulburările hemodinamice din organism sunt asemănătoare cu cele din insuficienţa cardiacă: creşte presiunea în atriul stâng şi retrograd în venele pulmonare, creşte rezistenţa periferică în circulaţia sistemică şi în cea pulmonară. Din cauza scăderii considerabile a debitului cardiac, se produce hipoperfuzia rinichilor, encefalului.

O importanţă deosebită are momentul de trecere a blocului incomplet în cel complet. Centrii de automatism subsidiari intră în funcţie abia peste un timp oarecare, după încetarea pătrunderii în ventriculi a impulsurilor din nodulul sinusal. Această perioadă poartă denumirea de *pauză preautomatică*, în decursul căreia se observă asistolia ventriculară. Din cauza încetării fluxului sanguin spre encefal, apare hipoxia encefalului, însoţită de pierderea cunoştinţei, convulsii (sindromul Morgagni-Adams-Stokes). Este posibilă moartea, însă, de obicei, la restabilirea contracţiilor ventriculare sub acţiunea impulsurilor provenite din centrele de gr.II sau III, fenomenele indicate dispar. Fenomenul se poate repeta de mai multe ori.

Dereglările de conductibilitate intraventriculară

Aceste blocuri reprezintă întârzierea sau blocarea propagării excitaţiei prin una din ramurile fasciculului Hiss, prin ramificările lor şi fibrele Purkinje. Mai frecvent se constată tulburarea propagării impulsului în unul din ramurile fasciculului Hiss, din care cauză astfel de blocuri se numesc bloc de ramură.

În cazul blocului complet în una din ramurile fasciculului Hiss (bloc monofascicular), excitaţia se propagă prin celelalte două ramuri rămase intacte. Astfel, de exemplu, în blocul complet de ramură dreaptă, impulsul excită mai întâi ventruculul stâng, după care excitaţia se propagă prin

ramificările terminale ale ramului drept, rămase intacte, şi se răspândeşte în ventriculul drept. Propragarea impulsului prin ventriculul drept se face în mod neobişnuit, de aceea este încetinită.

Dereglările de conducere, localizate în ramurile fasciculului Hiss, de regulă, nu au repercusiuni negative asupra hemodinamicii.

33.4. Insuficienţa circulatorie – consecinţă a diminuării afluxului de sânge spre inimă

Acest tip de insuficienţă circulatorie apare în cazurile în care spre inimă vine mai puţin sânge (hipovolemii serioase de orice geneză, colaps arterial), sau în situaţiile în care inima nu poate să primească tot returul venos (creşterea presiunii în cavitatea pericardică, reducerea proprietăţilor elastice ale pericardului).

Prima situaţie poate fi întâlnită în hipovolemii severe de orice geneză (hemoragii acute, pierderi lichidiene severe) sau la dilataţia bruscă a vaselor (colaps). A doua – la creşterea presiunii în cavitatea pericardiacă (acumulări de lichid). În normă, presiunea intrapericardică variază în timpul respiraţiei între – 5 şi + 5 cm H_2O. Cel mai mult scade presiunea intrapericardiacă în timpul sistolei ventriculare.

În cazul în care presiunea intrapericardică este egală cu zero sau negativă, se creează o presiune transmurală eficientă, care facilitează distensia ventriculară şi mobilizarea mecanismului Frank-Starling.

Creşterea presiunii intrapericardice majorează presiunea diastolică predominant în ventriculul drept.

Pericardul, practic, nu influenţează funcţia sistolică. Însă în situaţii patologice, în cazul în care se produce o dilatare acută a inimii, efectul de constrângere se manifestă, în special, la nivelul ventricului drept.

Acumularea lichidului în cavitatea pericardică poate fi rapidă şi treptată. Acumularea rapidă de lichid apare în hemopericard traumatic sau în evoluţii acute ale pericarditelor. Din cauza distensibilităţii reduse a pericardului sporeşte presiunea în cavitatea pericardiacă, ceea ce împiedică distensibilitatea inimii în diastolă, concomitent cu scăderea complianţei, din care cauză umplerea diastolică a inimii scade. Diminuarea volumului enddiastolic este

asociată cu sporirea presiunii enddiastolice. Creşterea presiunii enddiastolice antrenează presiuni majorate în atrii, venele cave şi în venele pulmonare.

Din cauza diminuării volumelor cardiace, scade mult volumul bătaie, deci şi debitul cardiac. Debitul cardiac scade şi din cauza dispariţiei mecanismului Frank-Starling, care în condiţii de scădere pronunţată a volumului enddiastolic nu poate fi mobilizat.

Ca urmare a reducerii debitului cardiac, scade presiunea arterială sistolică, cea diastolică fiind normală, sau chiar uşor ridicată. Menţinerea presiunii diastolice se datorează activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care, la rândul său, se produce în urma hipoperfuziei renale.

Includerea mecanismelor de compensare, în astfel de situaţii, se realizează în mod reflex cu participarea semnalelor ce pornesc de la următoarele arii receptorii:

1) ale orificiilor venelor cave şi pulmonare – prin presiuni majorate la acest nivel;

2) ale aortei şi sinusului carotidian – prin scăderea presiunii în căile refluxului, cu diminuarea efectului depresor;

3) ale pericardului – prin stimulări intense exercitate de presiunea intrapericardiacă sporită.

La secţionarea nervilor vag şi a celor depresori, precum şi la excluderea ariilor receptorii prin administrarea novocainei, mecanismele adaptative nu sunt antrenate şi dereglările circulatorii evoluează mult mai grav. La creşterea rapidă a presiunii intrapericardiace (tamponada cardiacă), mobilizarea mecanismelor eficiente de compensare, care contribuie la majorarea forţei contractile a miocardului (mecanismele homeo-şi heterometrice, efectul inotrop al catecolaminelor), este puţin eficace sau imposibilă. Funcţionează numai mecanismul relativ slab şi energetic risipitor de compensare şi menţinere a presiunii arteriale – tahicardia, la care, ulterior, se adaugă constricţia vaselor periferice.

În cazul acumulării treptate a lichidului în cavitatea pericardică, funcţionarea mecanismelor de compensare este mai perfectă, din care cauză dereglările circulatorii survin mult mai târziu şi la revărsări lichidiene intrapericardice mult mai severe.

33.5. Procese patologice în vasele sanguine. Dereglări circulatorii ca urmare a insuficienţei vasculare

Din punct de vedere morfofiziologic, vasele sanguine se clasifică în: vase de compensare, rezistive, metabolice şi de capacitate.

Vasele de compensare sunt reprezentate de aortă şi arterele de tip elastic şi mioelastic. În sistolă, structurile elastice şi colagenice ale acestor vase se extind, acumulând energie potenţială, iar în diastolă, graţie elasticităţii lor, revin la forma iniţială, comunicând torentului sanguin energie cinetică suplimentară. Astfel, vasele de compensare atenuează oscilaţiile presiunii arteriale şi transformă propulsarea pulsativă a sângelui într-un torent mai uniform. Este important faptul că menţinerea tensiunii funcţionale permanente de către aceste structuri nu cere consum de energie.

Vasele rezistive sau vasele de rezistenţă sunt arterele terminale, arteriolele (într-o mai mică măsură capilarele şi venulele). Anume arterele terminale şi arteriolele, localizate în regiunile precapilare ale patului vascular, opun cea mai mare rezistenţă torentului sanguin. Rezistenţa opusă torentului sanguin în vasele rezistive se realizează datorită particularităţilor structurale ale acestora (pereţi relativ groşi comparativ cu lumenul lor şi musculatură netedă dezvoltată), precum şi capacităţii structurilor musculare parietale de a se afla în stare de tonus continuu şi de a schimba activ lumenul vascular sub acţiunea influenţelor neuroumorale. Prin aceasta se asigură ajustarea lumenului vaselor rezistive volumului sângelui din ele, precum şi irigarea constantă şi adecvată cu sânge a organelor.

Conform concepţiilor contemporane, tonusul vaselor este determinat de tonusul bazal şi cel vasomotor.

Tonusul vascular bazal este determinat de “capsula” dură a vasului, formată din fibre colagenice şi de factorul miogen – acea parte de contracţie a pereţilor vasculari, ce apare ca răspuns la acţiunea presiunii hidrostatice a sângelui.

Tonusul vasomotor al vaselor depinde de inervaţia simpatică vasoconstrictoare şi reprezintă acea parte de contracţie a pereţilor vasculari, care este determinată de efectul α- adrenergic al catecolaminelor.

Între aceste două componente ale tonusului vascular există o dependență directă – creşterea componentului bazal cauzează şi creşterea celui vasomotor.

Vasele metabolice – capilarele şi venulele, prezintă principala zonă de schimb bidirecţional între sânge şi lichidul interstiţial al apei, gazelor, electroliţilor, substanţelor nutritive şi metaboliţilor.

Vasele de capacitate sunt reprezentate, în special, de vene. Datorită distensibilității lor pronunțate, venele sunt capabile de a internaliza sau expulza volume mari de sânge. În legătură cu aceasta, ele pot juca rolul depozitelor de sânge. Circa 75–80% de sânge se află anume în aceste vase.

În sistemul vascular închis modificările capacităţii oricărui component în mod obligatoriu sunt însoţite de redistribuirea volumului sângelui. Din această cauză modificările capacităţii venelor, care survin în urma contracţiei musculaturii netede a lor, influenţează distribuirea sângelui în tot sistemul circulator şi, implicit, direct sau indirect influenţează parametrii generali ai circulaţiei. Venele sunt apte de a depozita cantităţi mari de sânge, pe care-l pot disponibiliza în cazul în care situaţia o cere. Această capacitate este deosebit de mare la venele hepatice, venele mari ale teritoriului splanchnic, venele plexului subpapilar cutanat. Venele pulmonare la fel sunt capabile de a depozita (pe timp scurt) şi repune în circulaţie cantităţi mari de sânge. Mobilizarea sângelui din vasele de capacitate are loc atât prin contracţiile active ale fibrelor musculare, cât şi datorită reculului elastic pasiv.

O astfel de clasificare a vaselor determină specificul patologiei lor. Astfel, ateroscleroza afectează predominant arterele de tip elastic şi mioclastic, hipo- şi hipertensiunea arterială pot fi referite predominant la patologia vaselor de tip rezistiv, iar tulburarea permeabilității pereților vasculari – la manifestările caracteristice patologiei vaselor metabolice.

Factorii determinanţi ai presiunii arteriale sunt: debitul cardiac (viteza volumetrică a sângelui) şi rezistența periferică totală opusă fluxului de vasele rezistive.

Conform datelor OMS, valorile normale ale tensiunii arteriale sistolice în aortă şi arterele mari variază între 110–130 mmHg, iar ale celei diastolice – între 65–85 mmHg.

Toate variantele dereglărilor presiunii arteriale sistemice se împart în două categorii: hipertensiune arterială şi hipotensiune arterială.

33.5.1. Hipertensiunea arterială (HTA) sistemică

Hipertensiunea arterială prezintă creşterea persistentă a presiunii sistolice peste 140 şi diastolice peste 90 mm Hg.

Hipertensiunea arterială se clasifică în baza mai multor criterii: origine, mecanismul incipient de dezvoltare, valoarea debitului cardiac, tipul creşterii tensiunii arteriale, evoluţia clinică. În funcţie de origine, se distinge hipertensiunea primară (esenţială) şi hipertensinea secundară (simptomatică). Ultima, în funcţie de veriga patogenetică incipientă, se clasifică în hipertensine endocrină, hemică, neurogenă, metabolică (hipoxică) şi mixtă.

33.5.1.1. Hipertensiunea arterială esenţială (HTAE)

În cazul în care se constată creşterea valorii tensiunii arteriale, în lipsa unor cauze evidente, se vorbeşte despre hipertensiunea arterială esenţială (HTAE) sau primară.

Hipertensiunea arterială esenţială este patologia vaselor de tip rezistiv cu o răspândire largă (75–90% din totalul hipertensiunilor arteriale).

Etiologia. Deşi foarte frecventă (afectează aproximativ 10% din populaţia generală), etiologia hipertensiunii arteriale esenţiale nu este clară. Cauzele posibile ale hipertensiunii arteriale esenţiale pot fi:

- suprasolicitările psihoemoţionale cronice, emoţiile repetate cu colorit negativ;
- defectele genetice ale membranelor celulare şi ale pompelor ionice membranare;
- defectele genetice ale structurilor sistemului nervos vegetativ, implicate în reglarea presiunii arteriale.

Dezvoltarea HTAE este facilitată de *factorii de risc*:

1) masa supraponderală (la circa $^1/_3$ dintre cei obezi se constată hipertensiune arterială).

2) diabetul zaharat (30–40% cazuri de diabet zaharat la vârstnici se asociază cu hipertensiune arterială).

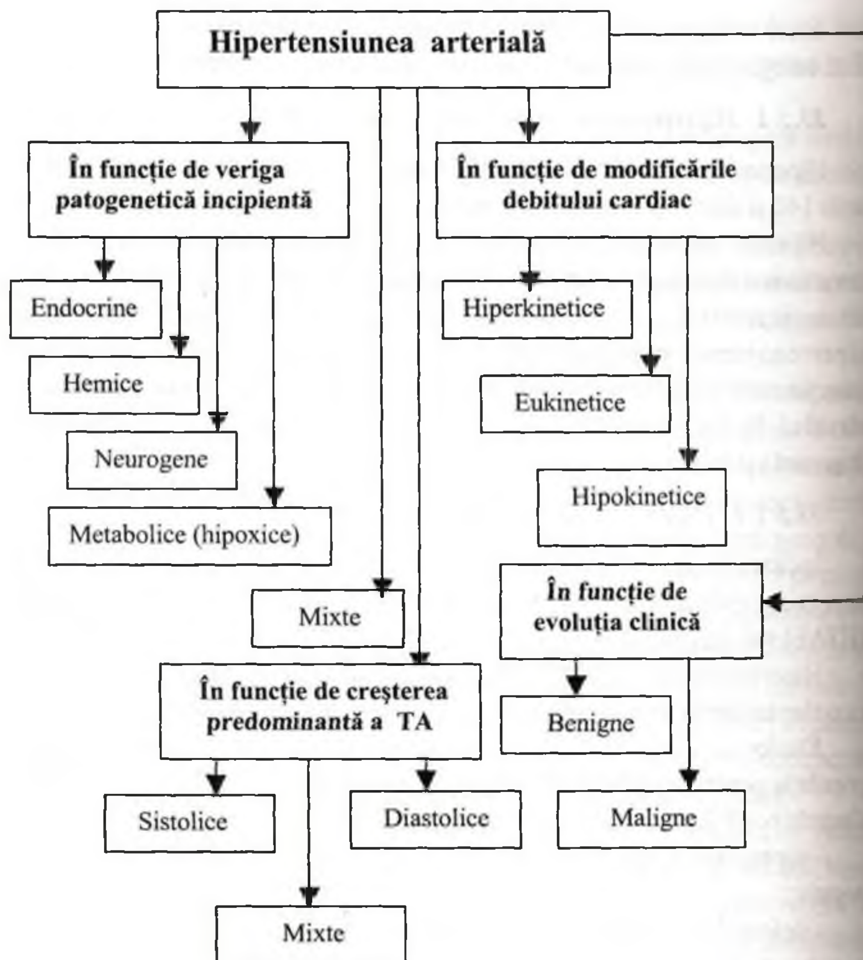


Fig. 33.4. Tipurile hipertensiunii arteriale.

3) consumul excesiv de sare.

4) suprasolicitarea psihoemoțională, situațiile stresante puternice în cazul calamităților sociale – seisme, inundații, incendii etc.

5) Hipodinamia (sedentarismul).

6) Abuzul de alcool și de cafea.

Patogenia HTAE este foarte complicată şi insuficient elucidată.

În mecanismele de iniţiere, menţinere şi progresiune HTAE sunt implicaţi mai mulţi factori patogenetici: hemodinamici, neurogeni, genetici, endocrini şi umorali, reactivitatea vasculară.

Factorii hemodinamici. După cum am mai menţionat, factorii determinanţi ai TA sunt: debitul cardiac, volumul sângelui circulant şi rezistenţa vasculară totală (RVT). Deci, hipertensiunea arterială (HTA) apare în cazul în care creşte simultan debitul cardiac (prin creşterea volumului sistolic şi frecvenţei cardiace), volumul sângelui circulant şi rezistenţa vasculară totală sau fiecare parametru în parte.

Dintre factorii enumeraţi o deosebită importanţă în creşterea TA se atribuie rezistenţei vasculare totale. Creşterea rezistenţei vasculare totale în HTA este determinată de mai mulţi factori: stimularea simpatico-adrenală, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, creşterea sensibilităţii vaselor la acţiunea vasoconstrictorilor, modificările structurale ale arteriolelor.

Astfel, debitul cardiac sporit, pe de o parte, şi RTV crescută, pe de altă parte, determină tensiunea arterială crescută stabilă (*fig. 33.5*).

Factorii neurogeni. Sistemul nervos central (SNC) şi, în special, porţiunea vegetativă a lui sunt antrenaţi nemijlocit în reglarea TA. În condiţii experimentale, HTA poate fi iniţiată de leziuni ale porţiunii anteromediale hipotalamice, ale nucleului tractusului solitar şi alte formaţiuni.

Stresul emoţional de lungă durată conduce la hiperactivitatea centrilor nervoşi simpatici superiori (localizaţi în hipotalamus), ceea ce prin stimularea alfa-1 adrenoreceptorilor fibrei musculare a vaselor produce constricţia arteriolelor şi creşterea rezistenţei vasculare totale. Concomitent, prin stimularea beta-1 receptorilor cardiaci, are loc majorarea frecvenţei şi forţei de contracţie a cordului şi implicit a debitului cardiac. Constricţia vaselor de capacitanţă conduce la sporirea întoarcerii venoase, deci, şi a debitului cardiac.

Constricţia de lungă durată a musculaturii netede a vaselor de tip rezistiv conduce la hipertrofia lor, la îngroşarea pereţilor vasculari şi reducerea lumenului vaselor, ceea ce şi mai mult sporeşte rezistenţa vasculară totală. În cazul în care se reduce şi lumenul arteriolelor aferente ale nefronilor, în patogenia hipertensiunii arteriale sunt antrenaţi şi factorii nefrogeni.

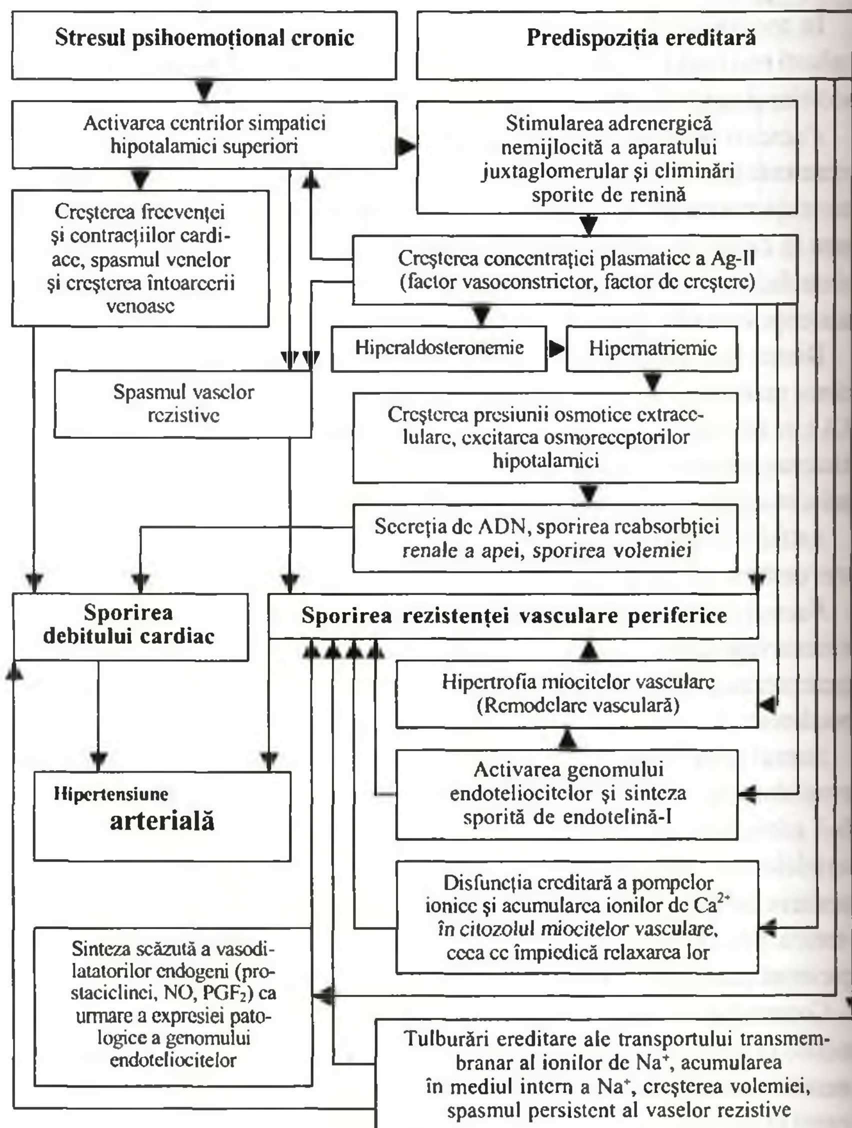


Fig. 33.5. Schema patogeniei hipertensiunii arteriale esențiale.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron are o deosebită importanţă în reglarea tensiunii arteriale şi a echilibrului electrolitic, în special, al Na^{+} şi K^{+}.

Stimularea beta-receptorilor adrenergici renali antrenează hipersecreţia de renină în aparatul juxtaglomerular renal, care transformă angiotensinogena I în angiotensină II (Ag-II). Angiotensina II posedă două efecte biologice principale: acţiune vasoconstrictoare, urmată de creşterea rezistenţei vasculare totale şi stimularea secreţiei de aldosteron. Aldosteronul favorizează reabsorbţia renală a Na^{+} şi apei, ceea ce conduce la creşterea volemiei, precum şi la sporirea sensibilităţii vaselor la acţiunea agenţilor vasoconstrictori, accentuând astfel HTA.

Pe lângă aceste două efecte principale, Ag II are şi alte acţiuni: stimulează receptorii simpatici centrali şi majorează secreţia de catecolamine, stimulează hipertrofia miocitelor (inclusiv a celor vasculare), activează secreţia de vasopresină, contracarează acţiunea factorului natriiuretic atrial, provoacă constricţia arteriolei aferente, contribuind astfel la reglarea filtrării glomerulare.

Factorii genetici

În ultimii ani au fost descrise anomalii genetice ale mecanismelor transportului transmembranar al electroliţilor, în primul rând, al Na^{+}. Acumularea de sodiu intracelular şi apoi a Ca^{2+} conduce la hiperhidratarea celulelor musculare netede, la îngustarea lumenului vaselor şi creşterea RVT, precum şi la hiperreactivitatea vaselor la stimuli presori atât umorali, cât şi neurogeni.

Ca urmare a alterării sistemelor de transport transmembranar al Ca^{2+}, concentraţia intracelulară a acestui ion creşte, ceea ce determină vasoconstricţia şi creşterea RVT, deci şi a HTA.

În patogenia HTAE factorii genetici se pot afirma şi prin expresia patologică a genomului endoteliocitelor, în rezultatul căreia se reduce elaborarea vasodilatatorilor endogeni, produşi de endoteliocite (a monoxidului de azot, prostaciclinei, prostaglandinelor vasodilatatoare etc.).

Un rol important în patogenia HTA are *hiperreactivitatea vasculară* – reacţie vasoconstrictorie exagerată la acţiunea stimulilor normali neurogeni sau umorali. Aceasta depinde de starea membranei miocitelor vasculare, de

concentrația Ca^{2+} în hialoloplasmă, de interacțiunea dintre agoniști și receptorii vasculari. Mai importante sunt anomaliile membranare, determinate genetic, cu alterarea pompelor ionice, din care cauză se dereglează transportul activ al Na^+, K^+, Ca^{2+}. Astfel, creșterea pe o perioadă prelungită a concentrației citoplasmatice a Ca^{2+} alterează ciclul fiziologic contracție-relaxare cu reducerea relaxării și creșterea tonusului vascular, ceea ce și determină scăderea concentrației prag de substanță vasoactivă, necesară pentru inițierea vasoconstricției. Sporirea reactivității vasculare poate fi prezentă și la diminuarea răspunsului beta-receptorilor la stimulare cu agoniști și (sau) la accelerarea răspunsului alfa-receptorilor vasculari la acțiunea substanțelor vasoconstrictoare.

În HTA se produc modificări esențiale la nivelul arterelor și arteriolelor.

La nivelul arterelor de calibru mediu și al arteriolelor are loc "remodelarea musculară hipertensivă". Aceasta se manifestă prin hipertrofia musculaturii netede, determinate atât de creșterea tensiunii arteriale, cât și de intensificarea activității simpatice și creșterea topică și în circulație a concentrației de adrenalină și noradrenalină. Angiotensina II, de asemenea, stimulează creșterea fibrelor musculare netede vasculare. La ora actuală se consideră că Ag II se unește cu un receptor AgII tip I în vas și, ca rezultat, are loc declanșarea unui lanț de reacții biochimice, care, în cele din urmă, activează expresia genelor, sinteza de proteine, mitogeneza și hipertrofia.

În celula musculară netedă a vaselor Ag II activează FGF (*fibroblast growth factor*), PDGF(*platelet derived growth factor*) cu acțiune mitogenă, precum și TGF-Bi (*transforming growth factor – Bi*), care stimulează hipertrofia celulară și modulează acțiunea mitogenă a FGF și PDGF.

Remodelarea hipertensivă a vaselor include și hiperplazia intimii, ceea ce reduce lumenul vascular, accentuând astfel creșterea rezistenței periferice. Endoteliul vascular sintetizează un șir de substanțe biologic active endogene vasoactive, procoagulante și anticoagulante, promotori ai creșterii celulare și inhibitori ai lor. Substanțele vasoactive elaborate de endoteliul normal (prostaciclina, monoxidul de azot (NO), heparinsulfatul) inhibă creșterea celulară și contribuie la menținerea structurii vasculare. Leziunile minime endoteliale conduc la pierderea proprietății endoteliocitelor de a sintetiza inhibitori ai creșterii celulare. Astfel de leziuni și disfuncții endoteliale se

produc în HTA, din care cauză, în absența inhibitorilor creșterii celulare, Ag II exercită efecte directe de creștere a musculaturii netede vasculare.

Consecințele HTA. În HTA sporește rezistența opusă ejecției sanguine, ceea ce determină suprasolicitarea prin rezistență a ventriculului stâng – *hiperfuncția predominant homeometrică.*

HTA favorizează aterogeneza atât la nivelul vaselor mari elastice, cât și la nivelul vaselor coronare, cerebrale și renale. Leziunile vasculare la nivelul rinichilor determină ischemia renală, care conduce la alterarea progresivă a structurilor și funcției renale cu instalarea insuficienței renale. Ca urmare a creșterii TA, în vasele cerebrale poate surveni ruperea vaselor și hemoragia intracerebrală. Valori presionale majorate pot determina apariția edemului cerebral difuz și dezvoltarea encefalopatiei hipertensive.

33.5.1.2. Hipertensiunile arteriale secundare (simptomatice)

Hipertensiunile simptomatice sunt consecințele leziunilor primare ale unor organe sau sisteme fiziologice, implicate în menținerea nivelului tensiunii arteriale sistemice.

Cele mai răspândite HTA secundare sunt cele nefrogene (circa 14 – 20% din totalul HTA), endocrine (circa 3%), neurogene (circa 2%). HTA secundare pot să se dezvolte și ca urmare a aportului excesiv alimentar de sare, a administrării preparatelor medicamentoase cu efect hipertensiv (adrenomimetice, hormoni tiroidieni, vasopresină, analogii sintetici ai mineralocorticoizilor).

Hipertensiunea arterială nefrogenă

Se disting două forme de HTA nefrogene:

1. Hipertensiunea renovasculară (în ischemia renală)
2. Hipertensiunea renoprivă.

HTA renovasculară

Etiologie. Cauza acestei HTA este hipoperfuzia renală de orice geneză: compresia arterelor renale de către o tumoare, cicatrice sau a ramurilor arterelor renale în glomerulonerite, îngustarea sau obturarea vaselor renale de factori endovasculari.

Patogenie. Mecanismul de dezvoltare a HTA renovasculare în mod schematic poate fi prezentată în felul următor.

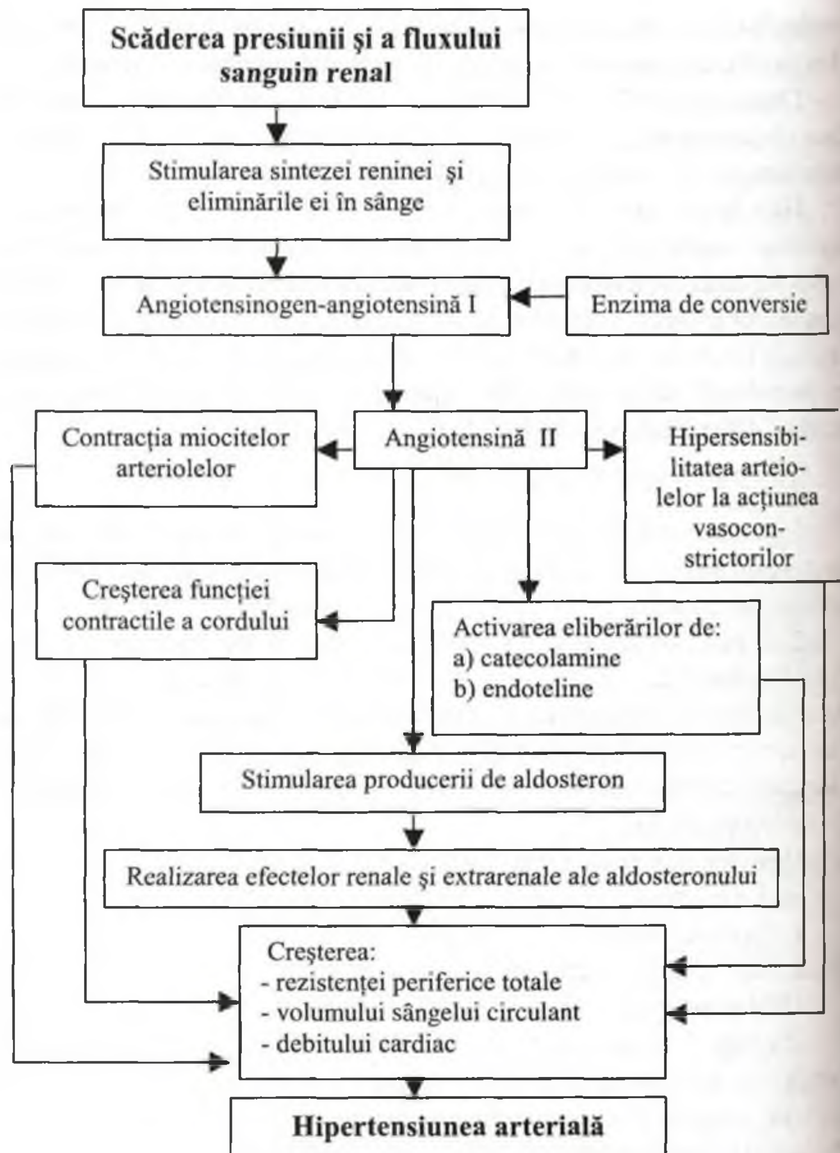


Fig. 33.6. Verigile patogenetice principale ale HTA nefrogene renovasculare.

Sub acțiunea mai multor factori (diminuarea volumului fluxului sanguin renal, recepționată de volumoreceptorii celulelor aparatului juxtaglomerular, scăderea presiunii de perfuzie în arteriola aferentă a glomerulului renal sub 100 mmHg, scăderea vitezei de circulație a lichidului la nivelul zonei *macula densa*, diminuarea destinderii celulelor granulare – baroreceptorilor intrarenali, activarea simpatică) sporește simțitor producerea reninei în celulele aparatului juxtaglomerular. (Sistemul nervos simpatic prin activarea beta-adrenoreceptorilor celulelor granulare renale stimulează nemijlocit sercreția reninei).

Renina prezintă o enzimă ce scindează angiotensinogenul (alfa-2 globulină serică, sintetizată în hepatocite) cu formarea decapeptidului angiotensina I (Ag I), care nu are efecte vasogene. Sub influența enzimei de conversie Ag I este scindată cu formarea octapeptidului, numit angiotensina II (Ag II). Procesul de conversie a Ag I în Ag II are loc predominant în plămâni (circa 50% de Ag II), în plasma sanguină și interstițiul renal (circa 10–20% de Ag II).

Angiotensina II este cea mai puternică substanță vasoconstrictoare cunoscută în prezent. Efectul vasoconstrictor al ei depășește până la 40 – 100 ori efectul noradrenalinei. Angiotensina II este inactivată de angiotenzinaze.

Efectul vasoconstrictor (hipertensiv) al Ag II se realizează prin mai multe mecanisme: constricția musculaturii netede la nivelul arteriolelor în teritoriul precapilar, activarea eliberărilor de catecolamine din terminațiunile simpatice, creșterea sensibilității vaselor sanguine la catecolamine și alte substanțe cu efect vasopresor.

La metabolizarea Ag II se formează angiotensina III (AG III) cu efect cronotrop pronunțat, ceea ce conduce la creșterea frecvenței cardiace a debitului cardiac și nivelului TA.

Pe lângă efectele enumerate, Ag II stimulează elaborarea și eliminarea aldosteronului, care potențează reabsorbția din urină primară a Na^+ – proces realizat prin activarea enzimei succinatdehidrogenaza. Creșterea concentrației sodiului în sânge mărește presiunea osmotică a sângelui cu excitarea osmoreceptorilor hipotalamici, ceea ce antrenează elaborarea și descărcări crescute în sânge a hormonului antidiuretic de către nucleele supraoptice hipotalamice. Hormonul antidiuretic sporește reabsorbția apei și conduce la

creşterea volumului de lichid în patul vascular, ceea ce contribuie la creşterea TA sistolice, adică se dezvoltă hipertensiunea arterială.

Concentraţiile sporite de aldosteron majorează sensibilitatea vaselor la acţiunea agenţilor vasoconstrictori.

Astfel, aldosteronul prezintă veriga efectoare finală a cascadei sistemului funcţional integru *renină-angiotensină-aldosteron.*

Hipertensiunea arterială renoprivă

Rinichii secretă o serie de substanţe cu proprietăţi vasodilatatoare, componente ale sistemului hipotensiv (depresor) al organismului, insuficienţa cărora conduce la instalarea hipertensiunii arteriale.

Etiologia. Cauza HTA renoprive este reducerea parenchimului renal şi secreţiei substanţelor cu efect hipotensiv. Reducerea parenchimului renal poate fi o consecinţă a extirpării unei porţiuni de rinichi, a renectomiei unilaterale, necrozei rinichilor, nefrosclerozei difuze, hidronefrozei, polichistozei renale etc.

Patogenia. Mecanismul de dezvoltare a HTA renoprive constă în reducerea sintezei şi descărcărilor în sânge a factorilor cu efect antihipertensiv – prostaglandinelor şi kininogenelor.

Prostaglandinele se elaborează în celulele interstiţiale ale stratului medular, situate în regiunea sistemului contracurent multiplicator al rinichiului. Din cele două grupe de prostaglandine renale – PGA şi PGE, ultima este imediat degradată, din care cauză aceasta este implicată, în special, în reglarea hemodinamicii intrarenale. PGA, având o perioadă de înjumătăţire îndelungată, sunt implicate în reglarea TA sistemice. În ansamblu, componentele prostaglandinice şi kininice ale sistemului renal hipotensiv sunt apreciate ca antagonişti fiziologici ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Diminuarea efectului hipotensiv, concomitent cu activarea sistemului vasopresor renal (R-Ag-Al), determină prevalenţa sistemelor hipertensive şi dezvoltarea HTA nefrogene persistente.

Hipertensiunile arteriale endocrine

Hipertensiunile arteriale endocrine (endocrinogene, hormonal dependente), în principiu, se dezvoltă prin participarea a două mecanisme.

Primul mecanism se realizează prin sporirea elaborării, increţiei şi (sau) a acţiunei hormonilor cu efect hipertensiv. Al doilea – prin majorarea sensibilităţii vaselor şi cordului la acţiunea acestor hormoni. Primul mecanism conduce la formarea HTA, iar al doilea – la "conservarea",

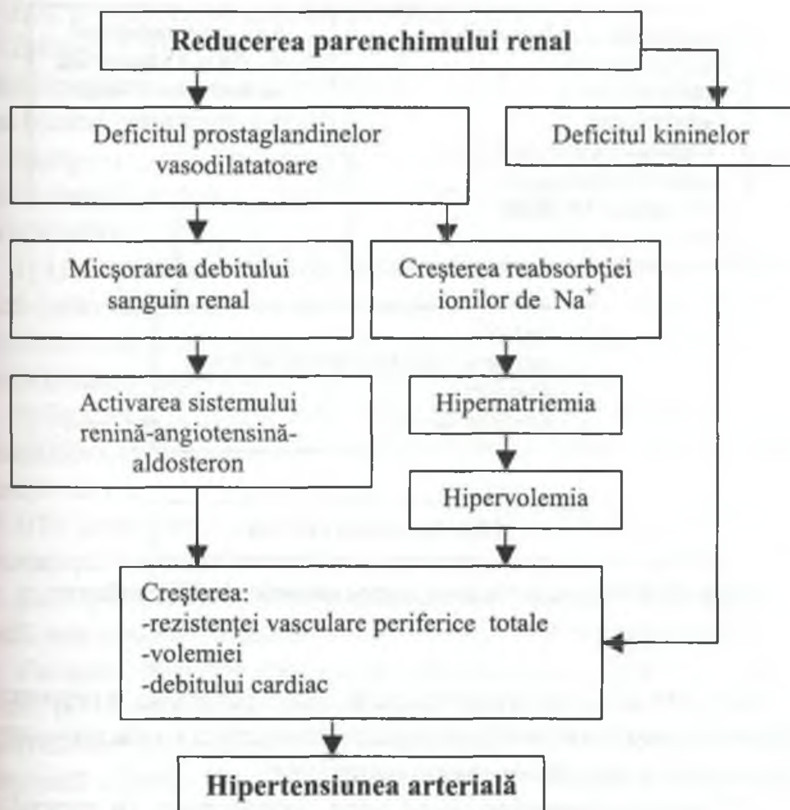


Fig. 33.7. Verigile patogenetice principale ale HTA nefrogene renoprive.

stabilizarea nivelului sporit al TA în hipertensiuni arteriale de altă origine, inclusiv, HTAE. În HTA cu evoluţie cronică ambele mecanisme se realizează, de regulă, în ansamblu.

HTA în endocrinopatii ale suprarenalelor

Suprarenalele prezintă organul endocrin principal, care asigură reglarea nivelului tensiunii arteriale sistemice. Toţi hormonii glandelor suprarenale, într-o măsură mai mare sau mai mică, participă la reglarea TA, iar în patologie sunt implicaţi în formarea şi stabilizarea HTA.

Variantele principale ale HTA suprarenalice sunt cele "corticosteroidiene" şi cele "catecolaminice".

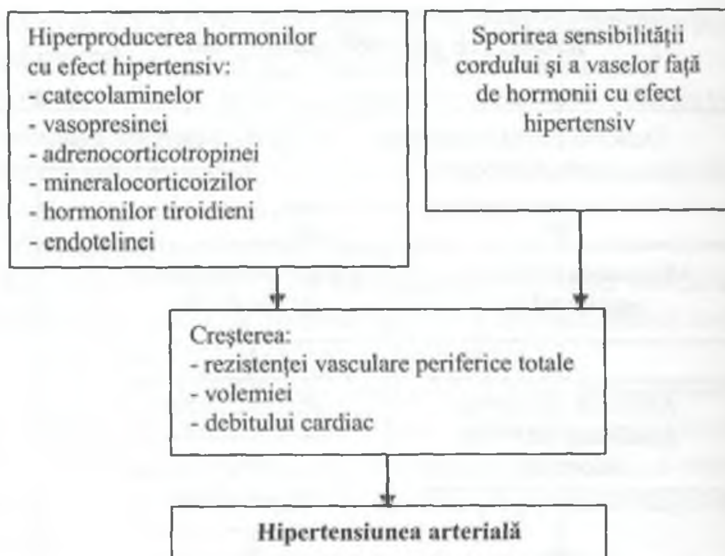


Fig. 33.8. Mecanismele patogenetice generale ale HTA endocrine.

Grupul de HTA corticosteroidiene include hipertensiunile provocate de hiperproducerea hormonilor mineralocorticosteroizi şi cele provocate de hiperproducerea hormonilor glucocorticosteroizi.

HTA mineralocorticoidiene sunt determinate, în special, de hiperproducerea aldosteronului.

Etiologie. Hiperaldosteronismul primar, în majoritatea cazurilor, se datorează unei tumori hormonal active cu localizare în zona glomerulară a corticosuprarenalelor sau în hiperplazia acesteia (sindromul Conn). *Hiperaldosteronismul secundar* este rezultatul activării secundare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, în insuficiența cardiacă, renală) sau al degradării insuficiente a aldosteronului prin acumularea acestuia (de exemplu, în insuficiența hepatică).

Patogenie. Creşterea TA în hiperaldosteronism se datorează predominant efectului renal al aldosteronului, care constă, în final, în hipervolemie, în creşterea debitului cardiac şi HTA.

HTA prin exces de glucocorticoizi

Etiologie. Cauza hipersecreției corticosteroizilor, în majoritatea cazurilor, rezidă hiperplazia sau tumoarea hormonal activă a corticosuprarenalelor (în zona fasciculară) – corticosterom.

Patogenia. Mecanismul de dezvoltare a HTA în hipersecreţia corticosteroizilor poate fi pus în legătură cu două efecte biologice ale glucorticoizilor.

1) Glucorticoizii activizează sistemul nervos simpatic şi sporesc reactivitatea vasculară la acțiunea agenților vasopresori. În plus, cortizolul stimulează sinteza hepatică a angiotensinogenului, având drept consecință hiperactivitatea sistemului renină -angiotensină- aldosteron.

2) Gglucocorticoizii posedă şi efecte aldosteronice, ceea ce determină retenția hidrosalină, creşterea volemiei şi a debitului cardiac, contribuind astfel la creşterea TA.

HTA catecolaminice se dezvoltă în rezultatul sporirii persistente a concentrației catecolaminelor în sânge (adrenalina, noradrenalina).

Etiologie. Cauzele creşterii excesive a catecolaminelor în sânge, de regulă, sunt tumorile situate în medulosuprarenală (feocromocitom).

Patogenie. Noradrenalina stimulează, în special, alfa-adrenoreceptorii şi mai puțin beta-adrenoreceptorii şi conduce la sporirea TA prin vasoconstricție arteriolară şi creşterea rezistenţei periferice totale. Adrenalina stimulează atât alfa-, cât şi beta-adrenoreceptorii, din care cauză se produce atât vasoconstricţia, cât şi intensificarea activităţii inimii (pe seama efectelor cronotrop şi inotrop pozitiv) concomitent cu creşterea debitului cardiac. Aceasta şi determină HTA.

Rezultă deci că în cazul în care în organism sporeşte, în special, nivelul adrenalinei, HTA este predominant sistolică, asociată cu tahicardia. Dacă nivelul majorat al catecolaminelor este determinat, în special, de noradrenalină, HTA este sistolică-diastolică, dar cu tahicardie mai puțin pronunţată.

Catecolaminele, provocând constricția arteriolelor aferente glomerulare, induc scăderea presiunii de perfuzie în ele, şi, implicit, activarea sistemului R-Ag-Al. Includerea acestui mecanism potențează HTA, contribuind la dezvoltarea HTA persistente.

HTA în hipertiroidii

Etiologia. Cauza dezvoltării stărilor hipertiroidiene şi ulterior a HTA este hiperplazia sau o tumoare a tiroidei, însoţită de hiperproducerea şi eliberarea în sânge a excesului de hormoni tiroidieni iodaţi.

Patogenie. Baza dezvoltării HTA în hipertiroidii o constituie efectul cardiotonic al tiroxinei (T_4) şi triiodtironinei (T_3), care se manifestă prin creşterea marcată a debitului cardiac. Creşterea debitului cardiac se realizează prin tahicardia pronunţată (datorită efectului cronotrop pozitiv al T_4 şi T_3), care deseori atinge 120–160 contracţii pe minut, precum şi prin majorarea volumului bătaie (datorită efectului inotrop pozitiv al hormonilor tiroidieni). În legătură cu aceasta, HTA în hipertiroidii poartă un caracter hiperkinetic.

Hipertensiunea arterială în modificările compoziţiei sângelui

Modificările compoziţiei sângelui (creşterea masei şi vâscozităţii) pot determina, de asemenea, dezvoltarea HTA. De exemplu, în boala Vaquez, în eritrocitoze secundare, hiperproteinemii şi alte situaţii similare, nu rareori (25–50% din cazuri) se constată o creştere persistentă a TA. HTA, în aceste cazuri, este determinată de creşterea masei sângelui circulant (ceea ce condiţionează creşterea reîntoarcerii sanguine spre inimă şi, în consecinţă, majorarea debitului cardiac), precum şi de vâscozitatea mărită a sângelui. Vâscozitatea sporită a sângelui exercită o rezistenţă suplimentară a fluxului sanguin. Aceasta stimulează funcţia contractilă a miocardului, contribuind, astfel, la creşterea debitului cardiac, ceea ce, posibil, potenţează dezvoltarea HTA.

Integral, analiza rezultatelor cercetărilor, consacrate problemei etiologiei şi patogeniei hipertensiunilor arteriale, permite trasarea unor concluzii generale.

1. În pofida multitudinii factorilor cauzali şi a complexităţii patogeniei, pot fi evidenţiate câteva mecanisme generale de formare a hipertensiunilor arteriale: neurogen (central şi reflexogen), endocrin, nefrogen şi hemic.

2. Variantele clinice particulare ale hipertensiunii arteriale foarte rar se dezvoltă prin includerea numai a unui singur mecanism de ridicare a tensiunii arteriale. Dacă factorul etiologic nu este înlăturat la timp, în mecanismul de dezvoltare a HTA, de regulă, sunt antrenaţi şi alţi factori patogenetici, care contribuie la stabilizarea hipertensiunii.

3. În procesul de dezvoltare a HTA, concomitent cu dereglarea mecanismelor fiziologice de reglare a circulației și valorilor presionale, se constată și angajarea în proces a factorilor patogenetici. Primul fenomen se constată, de regulă, la etapele inițiale ale HTA, al doilea – la etapele de stabilizare a TA la nivel crescut, hipertensiv. Din aceste mecanisme fac parte, în special, formarea situației hiperactive (dominanței de excitație) la diferite etaje de reglare a TA sistemice, creșterea sintezei și eliminărilor în sânge a factorilor cu acțiune hipertensivă, concomitent cu reducerea celor cu efect hipotensiv, cu diminuarea până la epuizare a sistemelor hipotensive de reglare a presiunii arteriale, cu creșterea excesivă a sensibilității pereților vasculari la acțiunea factorilor hipertensivi.

În mecanismul de instalare a hipertensiunilor arteriale o importanță esențială are nu numai activizarea sistemelor presorii sau a factorilor cu efect hipertensiv, dar și reducerea activității sistemelor și acțiunii agenților depresori. Mai frecvent rolul incipient în dezvoltarea HTA se atribuie prevalenței mecanismelor hipertensive.

33.5.2. Hipertensiunea în circulația mică

Circulația pulmonară se deosebește de circulația sistemică prin presiunea mai joasă a sângelui. În situații fiziologice presiunea sistolică în artera pulmonară e egală cu 20–25 mmHg, iar presiunea medie – 10–17 mm Hg, ceea ce constituie doar $^1/_6$ din presiunea arterială sistemică. Deoarece debitul sanguin pulmonar este egal cu debitul sanguin din circulația sistemică, rezistența totală din circulația pulmonară este de aproximativ 6–8 ori mai mică decât rezistența din circulația sistemică. Respectiv și lucrul mecanic al ventriculului drept este mai mic, comparativ cu cel al ventriculului stâng, de aceea musculatura ventriculului drept este mai puțin dezvoltată.

În circulația pulmonară se diferențiază presiunea sanguină în arborele *trunchiului pulmonar* (precapilară) și presiunea sanguină în *venele pulmonare* (postcapilară). Hipertensiunea pulmonară prezintă sporirea presiunii sanguine în trunchiul pulmonar (presiunea precapilară) peste 30 mm Hg, iar a presiunii medii peste 20 mm Hg. În majoritatea cazurilor, hipertensiunea pulmonară este secundară unor afecțiuni difuze a plămânilor.

Etiologie. Factorii cauzali, care provoacă hipertensiunea pulmonară, pot fi: scăderea presiunii parţiale a oxigenului în alveole, embolia ramurilor arterei pulmonare sau obturarea capilarelor pulmonare, creşterea presiunii în capilarele venei pulmonare, procesele patologice în parenchimul pulmonar (fibroza pulmonară), creşterea excesivă a debitului sanguin pulmonar.

Factorul principal, care determină hipertensiunea arterială pulmonară, este majorarea rezistenţei opuse ejecţiei sanguine din ventriculul drept. Acest fenomen se produce prin mai multe mecanisme:

1) vasoconstricţia pulmonară reflexă;
2) reducerea anatomică a patului vascular pulmonar;
3) obstrucţia vaselor prin factori endovasculari;
4) creşterea debitului pulmonar;
5) scăderea elasticităţii vaselor pulmonare;
6) compresia vaselor pulmonare prin factori extravasculari.

Spasmul reflex al vaselor trunchiului pulmonar survine în cazul suprasolicitării emoţionale, stresului, emboliei unei ramuri a arterei pulmonare, în hipoxia alveolară (reflexul Euler-Liljestrand). Prin includerea acestui reflex se explică hipertensiunea pulmonară la persoanele care locuiesc la altitudini mari.

La etapele iniţiale, hipertensiunea pulmonară provocată de hipoxie se dezvoltă ca urmare a spasmului reflex al vaselor. Ulterior, pe măsura dezvoltării mecanismelor compensatorii de lungă durată la hipoxie, se includ alţi factori patogenetici, orientaţi spre creşterea presiunii în vasele pulmonare: hipertrofia musculaturii ventriculului drept, ca urmare a creşterii îndelungate a tonusului vaselor, se dezvoltă hipertrofia tunicii musculare a vaselor pulmonare, policitemia absolută şi creşterea vâscozităţii sângelui. Efectul vasoconstrictor al hipoxiei hipobarice poate fi potenţat de temperatura scăzută a aerului la altitudini prin activarea sistemului simpato-adrenal.

Constricţia reflexă a arteriolelor pulmonare (reflexul Kitaev) se produce în toate cazurile de stază venoasă şi creştere a presiunii în venele pulmonare (hipertensiune postcapilară) – în compresia venelor pulmonare de o tumoare, în stenoza sau insufisienţă mitrală, insuficienţă ventriculară stânga de orice etiologie. Acest reflex, orientat spre micşorarea reîntoarcerii venoase spre inima stângă şi preîntâmpinarea dezvoltării edemului pulmonar, măreşte

totodată rezistența opusă circulației în artera pulmonară, contribuind la instalarea hipertensiunii pulmonare.

Reducerea anatomică a patului vascular pulmonar se produce în afecțiunile parenchimului pulmonar (fibroză pulmonară, emfizem, silicoză, tuberculoză).

În toate aceste cazuri scade capacitatea totală a arborelui trunchiului pulmonar, elasticitatea vaselor, ceea ce face imposibilă mobilizarea de noi teritorii vasculare în caz de creştere a debitului pulmonar (de exemplu, la efort fizic), din care cauză tensiunea în artera pulmonară creşte.

Creşterea rezistenței opuse ejecției sistolice are loc şi la obstrucția vaselor pulmonare prin *factori endovasculari* (trombembolism pulmonar). În trombembolismul pulmonar are loc creşterea bruscă a presiunii sanguine în trunchiul pulmonar. Aceasta provoacă excitarea baroreceptorilor vaselor pulmonare şi includerea reflexului Schwiegk-Parin, pentru care este caracteristic: scăderea presiunii arteriale sistemice, bradicardia, repleţiunea sanguină splenică, splenomegalia şi vasodilataţia în muşchii scheletici. Acest reflex protectiv, orientat spre diminuarea fluxului sanguin în mica circulație şi preîntâmpinarea dezvoltării edemului pulmonar, în unele cazuri (în care reflexul este foarte manifest), poate conduce la stop cardiac şi moarte.

Hipertensiunea în mica circulație poate să se dezvolte şi la creşterea *debitului pulmonar.*

Se ştie că distensibilitatea vaselor pulmonare este foarte mare, din care cauză creşterile considerabile ale debitului pulmonar sunt atenuate şi nu produc hipertensiuni arteriale în mica circulaţie. Hipertensiunea pulmonară de debit se dezvoltă numai în cazul în care debitul pulmonar în repaus îl depăşeşte pe cel normal de cel puţin trei ori, şi această condiţie este de lungă durată. Astfel de situaţii se constată în cardiopatii congenitale, însoţite de un şunt important stânga-dreapta (de exemplu, în defecte septale, persistenţa canalului arterial etc.).

Consecințe. Creşterea de lungă durată a presiunii în circulaţia pulmonară are ca urmare hipertrofia şi dilatarea ventriculului drept, cardioscleroza consecutivă, ceea ce defineşte *cordul pulmonar*.

Hipertrofia şi dilatarea ventriculului drept provoacă deplasarea în timpul sistolei a septului interventricular spre ventriculul stâng, din care cauză se deregleză funcţia diastolică a ventriculului stâng.

În urma dilatării excesive a ventriculului drept, inelul fibros tricuspidian se lărgeşte, din care cauză apare insuficienţa tricuspidiană funcţională.

Diminuarea debitului ventriculului drept antrenează tulburări metabolice în ţesuturi cu hipoxie, hipercapnie şi acidoză metabolică.

33.5.3. Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea arterială prezintă o scădere persistentă a tensiunii arteriale sub valorile 110/65 mm Hg. În hipotensiunea arterială vasogenă scăderea persistentă a tensiunii arteriale este determinată predominant de micşorarea tonusului vaselor de tip rezistiv.

În prezent se distinge *hipotensiunea arterială fiziologică şi patoligică*.

Hipotensiunea arterială fiziologică nu se asociază cu alte devieri de la normă şi este apreciată ca o variantă individuală normală a tensiunii arteriale.

Se consideră că în hipotensiunea arterială fiziologică reglarea tensiunii arteriale se realizează la un nivel mai jos comparativ cu cel obişnuit. Astfel de hipotensiune se constată mai frecvent la indivizi cu fenotipia constituţională astenică. Hipotensiunea arterială fiziologică, de asemenea, se constată la sportivii care practică antrenamente permanente, la locuitorii regiunilor alpine, tropicale, transpolare.

33.5.3.1. Hipotensiunea arterială patologică

Hipotensiunea arterială patologică poate fi acută şi cronică

Hipotensiunea arterială patologică acută se constată în insuficienţa vasculară acută, în hipovolemii severe, la reducerea brutală a debitului cardiac.

Insuficienţa vasculară acută se caracterizează prin prăbuşirea tensiunii arteriale şi venoase.

Etiologie. Insuficienţa vasculară acută nu este o entitate nozologică. Ea poate aparea brusc, fiind o complicaţie în cadrul evoluţiei nefavorabile a proceselor morbide de acum existente. Scăderea rezistenţei vasculare totale poate apărea la acţiunea asupra vaselor rezistive şi de capacitanţă ale diferitor agenţi patogeni: intoxicaţiile infecţioase şi neinfecţioase, remediile

medicamentoase, utilizate neadecvat (adrenoblocatori şi adrenolitice), excesul substanţelor biologic active (histaminei, adenozinei, serotoninei, razele ionizante, radicalii liberi, hipoxia, dereglările endocrine (insuficienţa suprarenalelor) etc.

Scăderea bruscă a rezistenţei periferice totale poate apărea şi în legătură cu stimularea excesivă a zonelor reflexogene depresorii şi a sporirii influenţelor parasimpatice asupra vaselor, sau în legătură cu inhibiţia neuronilor presori ai centrului cardiovasomotor.

În cadrul insuficienţei vasculare acute, din cauza incompetenţei vaselor, diminuarea dramatică a tensiunii arteriale nu poate fi compensată prin vasoconstricţie regională.

Patogenie. În insuficienţa vasculară, în urma dilataţiei reflexe rapide a patului vascular, se dereglează corelaţia dintre capacitanţa patului vascular şi debitul cardiac, ceea ce, concomitent cu scăderea tonusului vascular, contribuie şi mai mult la scăderea tensiunii arteriale.

Agenţii cauzali diminuează rezistenţa periferică totală a vaselor prin reducerea tonusului neurogen şi miogen al lor, la fel, şi prin diminuarea reactivităţii vaselor la acţiunea agenţilor presori.

De meţionat că în insuficienţa vasculară acută dereglările echilibrului hemodinamic se datorează nu numai pierderii tonusului vascular, dar şi tulburărilor funcţiei inimii atât sistolice, cât şi diastolice.

Manifestări. Insuficienţa circulatorie cauzată de disfuncţia vasculară se caracterizează prin:

- scăderea presiunii arteriale, atât sistolice, cât şi diastolice;
- scăderea volumului bătaie şi a minut-volumului;
- scăderea presiunii venoase (fără stază venoasă);
- reducerea vitezei circulaţiei sângelui;
- scăderea volumului sângelui circulant, ca urmare a depozitării sângelui şi extravazării lichidului.

Insuficienţa vasculară acută constituie mecanismul patogenetic de bază al şocului şi colapsului vasogen.

Colapsul. Colapsul, concomitent cu şocul şi coma, prezintă o situaţie extremală, care ameninţă direct viaţa şi impune măsuri terapeutice de urgenţă.

În medicina practică mai utilizată este clasificarea colapsului în baza factorului etiologic care îl provoacă. Dat fiind că tensiunea arterială este

determinată de rezistența vasculară totală, de volumul sângelui circulant și debitul cardiac, colapsul poate să se dezvolte prin următoarele mecanisme patogenetice: scăderea bruscă a rezistenței vasculare totale, reducerea volumului sângelui circulant și scăderea brutală a debitului cardiac. Astfel se deosebesc: colapsul vasogen, hemoragic, cardiogen, infecțios, toxic, actinic, hipertermic, pancreatic, ortostatic, endocrin etc.

Scăderea rezistenței vasculare totale este consecința insuficienței vasculare acute.

Scăderea absolută a volemiei poate fi determinată de pierderi de sânge în hemoragii, plasmoragii (în combustii), deshidratarea organismului de orice origine (aport hidric insuficient, diaree, hiperhidroză, vomă incoercibilă, poliurie masivă).

Reducerea primară a debitului cardiac poate fi o consecință a insuficienței cardiace acute în infarct miocardic, tamponade, în unele aritmii, infecții și intoxicații grave și în alte situații patologice, care conduc la scăderea funcției contractile a cordului sau la diminuarea întoarcerii venoase și, respectiv, la scăderea volumului sistolic. În acest caz, colapsul prezintă o manifestare a insuficienței cardiace acute.

Dereglarea funcțiilor fiziologice în insuficiența vasculară

Insuficiența circulatorie acută, de regulă, survine brusc, cu tulburări grave ale circulației centrale și periferice, cu redistribuirea sângelui. Sângele se acumulează la periferie și în depozitele de sânge. După cum am menționat mai sus, în insuficiența vascusară se produc tulburări grave ale circulației sistemice, caracterizate prin micșorarea volumului sângelui circulant și al vitezei circulației sanguine, creșterea depozitării sângelui, prin diminuarea reîntoarcerii venoase spre inimă, dispariția tonusului arteriolelor și venelor, scăderea bruscă a rezistenței periferice totale a vaselor. Diminuarea generală a tonusului vascular nu poate fi compensată prin constricția vaselor într-o anumită regiune a organisnmului din cauza areactivității vaselor la influențe vasopresorii. Tahicardia, care se instalează ca o reacție de compensare a hipoxiei, agravează situația, deoarece în tahicardie timpul umplerii diastolice se reduce, ceea ce și mai mult scade volumul enddiastolic.

Concomitent cu scăderea presiunii de perfuzie, circulația sanguină la nivelul patului microcirculator încetinește și sângele stagnează în capilare.

În astfel de situații, apare hipoxia de tip circulator, având drept consecință tulburări metabolice, sporirea permeabilității membranelor vasculare şi extravazarea lichidului cu acumularea lui în spațiile interstițiale. Pierderile considerabile ale lichidului intravascular agravează şi mai mult hipovolemia. Hemoconcentrația, care se produce consecutiv extravazării lichidului, şi înrăutățirea proprietăților reologice ale sângelui pot să contribuie la agregarea hematiilor şi a plachetelor sanguine, cu dezvoltarea ulterioară a stazei şi apariția microtrombilor, sindromului de coagulare intravasculară diseminată (CID).

În rezultatul hipotensiunii arteriale pronunțate, scade presiunea de filtrare în rinichi, apare oliguria sau chiar anuria, cu instalarea insuficienței renale acute de origine extrarenală.

În insuficiența vasculară acută are loc depozitarea sângelui în vasele de capacitanță, din care cauză volumul sângelui circulant scade, se reduce reîntoarcerea venoasă spre inimă şi umplerea diastolică a cordului. Ca urmare a scăderii volumului enddiastolic, extinderea miofibrilelor în diastolă este insuficientă, ceea ce conduce la scăderea forței de contracție a inimii. Diminuarea proprietăților contractile ale miocardului se produce şi din cauza insuficienței circulației coronariene, care se datorează scăderii considerabile a presiunii în aortă în timpul diastolei. Toate asestea conduc la scăderea volumului bătaie şi a debitului cardiac şi, implicit, la insuficiența circulatorie.

În urma hiopoperfuziei cerebrale, în colaps se constată dereglări ale funcției sistemului nervos central: stare de inhibiție generală, slăbiciune, slăbirea vederii, vâjiituri în urechi, dilatarea pupilelor, uneori grețuri, vomă, convulsii. În unele cazuri, se pierde cunoştința.

Hipotensiunea arterială patologică cronică

Hipotensiunea arterială patologică cronică poate fi primară – *distonie neurocirculatorie de tip hipotensiv* şi *secundară* (simptomatică).

Originea hipotensiunii arteriale neurocirculatorii (primare) este încă puțin elucidată. Se consideră că factorul patogenetic al acestei forme de hipotensiuni îl constituie suprasolicitarea proceselor nervoase corticale principale (excitației şi inhibiției), dezechilibrarea lor cu prevalența inhibiției. Această inhibiție se răspândeşte şi asupra formațiunilor subcorticale (vegetative), inclusiv asupra centrului vasomotor. Diminuarea influențelor

vasoconstrictorii, determinate de prevalarea proceselor inhibitoare în centrul vasomotor, constituie cauza nemijlocită a scăderii tonusului vaselor de tip rezistiv, a scăderii rezistenţei periferice şi a tensiunii arteriale.

Alterarea mecanismelor, care reglează tonusul vascular, conduce la scăderea tonusului arteriolelor, la extinderea lumenului lor, diminuarea rezistenţei vasculare periferice şi diminuarea tensiunii arteriale.

Fundalul constituţional leptosom (astenic), pentru care este caracteristică predominarea influenţelor colinergice, prezintă terenul dezvoltării hipotensiunii arteriale primare.

Mai frecvent se întâlneşte *hipotensiunea arterială simptomatică.*

Etiologie. Hipotensiunea arterială simptomatică constituie o consecinţă a afecţiunilor cardiace (vicii, miocardite, infarct miocardic), encefalice (contuzii), pulmonare (pneumonie crupoasă), hepatice (hepatită, icter mecanic), endocrine (Boala Addison), precum şi a intoxicaţiilor endo- sau exogene.

Patogenie. Ţinând cont de faptul că tensiunea arterială depinde de debitul cardiac, volumul sângelui circulant şi tonusul vaselor rezistive, în plan patogenetic sunt posibile trei variante hemodinamice principale de producere a hipotensiunii arteriale:

- prin insuficienţa contractilităţii cardiace;
- prin reducerea volumului de sânge circulant;
- prin scăderea tonusului vaselor rezistive.

În cazuri concrete, patogenia hipotensiunii arteriale secundare prezintă particularităţi specifice, în care unul sau câţiva din aceşti factori patogenetici joacă un rol primordial.

Datorită diminuării tonusului arteriolelor, o mare parte de sânge stagnează în jumătatea inferioară a corpului, în special, în capilarele teritoriului splanhnic şi ale membrelor, din care cauză are loc micşorarea reîntoarcerii venoase spre inimă. Ca urmare a depozitării sângelui în aceste teritorii, scade volumul sângelui circulant – minus decompensarea circulatorie.

Datorită micşorării întoarcerii venoase, umplerea diastolică a ventriculilor devine insuficientă, ceea ce conduce la reducerea volumului bătaie.

Diminuarea tensiunii arteriale sub limitele normale, prin intermediul baroreceptorilor, activează centrii cardiovasculari din bulb, stimulând astfel sistemul simpatic. Aceasta conduce la tahicardie şi vasoconstricţie periferică, fapt ce vizează irigarea suficientă a organelor de importanţă vitală. Datorită tahicardiei, în majoritatea cazurilor, hipotensiunea arterială cronică este însoţită de majorarea debitului cardiac. Însă toate aceste măsuri nu sunt suficiente pentru redresarea tensiunii arteriale.

O variantă clinică a hipotensiunii arteriale prezintă *hipotensiunea ortostatică*, caracterizată prin reducerea bruscă a tensiunii arteriale la schimbarea poziţiei corpului din clinostatism în ortostatism. Ca urmare a scăderii tensiunii arteriale, are loc reducerea irigaţiei cerebrale şi instalarea sincopiei.

34. Fiziopatologia respirației externe

Prof. univ. V. Lutan

Sistemul respirator reprezintă totalitatea de structuri anatomice cu funcție integrală de asigurare a organismului cu oxigen şi de eliminare din organism a dioxidului de carbon. Sistemul respirator include: aparatul nervos (receptorii nervoşi, căile aferente, centrul respirator, căile eferente), muşchii respiratori (intercostali interni şi externi, diafragmul, muşchii auxiliari), cutia toracică (vertebre, coaste, stern), pleura, plămânii (căile aeroconductoare, parenchimul pulmonar), circulația sanguină pulmonară.

Funcția de bază a sistemului respirator este *respirația externă*, realizată prin câteva procese: ventilația pulmonară, schimbul de gaze alveolo-capilar, perfuzia plămânilor cu sânge şi transportul gazelor spre / de la țesuturi. Utilizarea oxigenului în procesele celulare se numeşte *respirația internă* (respirația celulară).

Respirația externă poate fi alterată de diferite procese patologice tipice extrapulmonare şi pulmonare.

Procesele patologice extrapulmonare includ procesele patologice integrale (dismetabolismele, dishomeostaziile hidrice, electrolitice, acido-bazice, dizoxiile, distermiile) şi procesele patologice tipice localizate în sistemele organismului – sistemul nervos central (traumatisme, hipertensiune intracraniană, edem cerebral, ictus, tumoare, inflamație, congestie, ischemie, anoxie, modificarea excitabilității centrului respirator), sistemul glandelor endocrine (hiper- şi hipotireoidism, hiper- şi hipocorticism, hiper- şi hipoinsulinism), sistemul cardiovascular (insuficiența circulatorie în circulația mică şi mare, hipoperfuzia pulmonară, hipertensiunea pulmonară), rinichi (insuficiența renală), ficat (insuficiența hepatică), sistemul sanguin (hemoglobinopatii, anemii), aparatul musculo-scheletal (contractura şi paralizia musculaturii respiratorii), pleura (hipertensiune intrapleurală, efuzie pleurală, aderențe, pneumo-, hidro- şi hemotorax). De menționat că procesele patologice extrapulmonare conduc la dereglarea respirației externe în condițiile păstrării plămânilor în stare intactă.

Tabelul 34.1

Procesele patologice tipice şi manifestările respiratorii specifice

***Procese patologice* tipice**	***Manifestări* specifice *în aparatul respirator***
Procese patologice extrapulmonare	Dereglări **reactive** ale ventilaţiei pulmonare: dispnee, hiperventilaţie, hipoventilaţie, hipoxie respiratorie, hipercapnie, respiraţie periodică, apnee – **insuficienţă respiratorie centrală**
Procese patologice integrale: coma cerebrală, endocrinopatii, insuficienţa circulatorie, hepatică, renală, dismetabolisme, dishomeostazii electrolitice, hidrice, acido-bazice, distermii, dizoxii	
Procese patologice în arcul reflex respirator – întreruperea transmiterii impulsurilor la nivelul receptorilor, căilor aferente, centrului respirator, căilor eferente bulbo-spinale, nervilor intercostali şi diafragmali	Dereglări **centrale** ale ventilaţiei pulmonare: dispnee, hipoventilaţie, hipoxie respiratorie, hipercapnie, respiraţie periodică, apnee – **insuficienţă respiratorie centrală**
Procese patologice în joncţiunile neuromusculare, pareze şi paralizii, contracturi ale muşchilor intercostali şi diafragmului *Procese patologice în scheletul cutiei toracice*: deformaţii, osificarea cartilajelor, anchiloză, rigiditate, reducerea elasticităţii şi complianţei *Procese patologice în pleură*: efuzie pleurală, aderenţe pleurale, dezermetizarea cavităţii pleurale, hipertensiune intrapleurală	Dereglări **restrictive** ale ventilaţiei pulmonare: hipoventilaţie, hipoxie respiratorie, hipercapnie, acidoză respiratorie, apnee – **insuficienţă respiratorie restrictivă**
Procese patologice în circulaţia mică: hipoperfuzia pulmonară, hipertensiunea pulmonară	Dereglările **perfuziei pulmonare:** dereglarea transportului gazelor – **hipoxie circulatorie**
Procese patologice în sistemul sanguin: hemoglobinopatii, enzimopatii, anemii	Dereglările **transportului gazelor, hipoxie anemică**

Procese patologice pulmonare	
Procese patologice în *căile aeroconductoare superioare*: inflamație, cicatrizare, obstruare, stenozare, compresie Procese patologice în *căile aeroconductoare inferioare:* inflamație, spasm, stenozare, obstruare	Dereglări **obstructive** ale ventilației pulmonare: hipoventilație, hipoxie respiratorie, asfixie – **insuficiență respiratorie obstructivă**
Procese patologice în *parenchimul pulmonar*: inflamație, sclerozare, distrucție, edem, imbibiție, emfizem, atelectazie, reducerea suprafeței alveolare	Dereglarea **difuziei alveolo-capilare:** hipopxie respiratorie fără hipercapnie – **insuficiență respiratorie restrictivă**

Procesele patologice pulmonare includ afecțiunile căilor respiratorii superioare (inflamație, tumoare, corpi străini, compresie, stenozare, obstruare, cicatrizare), căilor respiratorii inferioare (inflamație, spasm, edem, stenozare), parenchimului pulmonar (inflamație, congestie,edem, sclerozare, imbibiție, infarct, distres respirator, distrucție cu reducerea suprafeței totale de difuzie).

Manifestările specifice ale proceselor patologice extrapulmonare și pulmonare includ modificări ale respirației externe cu geneză *centrală* (în afecțiunile aparatului nervos), *reactivă* (răspuns la dishomeostaziile generale și procesele patologice exrapulmonare), *restrictivă* (în procesele patologice localizate în cutia toracică, mușchii respiratori, pleură, parenchimul pulmonar), *obstructivă* (în procesele patologice localizate în căile aeroconductoare), *perfuzională* și de *transport* al gazelor.

Procesele patologice tipice și manifestările specifice respiratorii sunt sumate în tabelul 34.1.

Patogenia generală a proceselor patologice tipice este expusă în compartimentele respective din "Fiziopatologia generală". În compartimentul prezent vor fi expuse în ordine succesivă *procesele patologice,* care alterează ventilația pulmonară, difuzia alveolo-capilară, perfuzia pulmonară și transportul gazelor, precum și *manifestările respiratorii* ale acestor procese.

34.1. Dereglările ventilației pulmonare

Ventilația pulmonară reprezintă schimbul de aer dintre atmosferă și spațiul alveolar și include procesul de inspirație și expirație. Ventilația asigură vehicularea convecțională a aerului din atmosferă în alveole și în sens opus – din alveole în atmosferă.

Inspirația constă dintr-un lanț de procese: excitarea centrului inspirator, contracția mușchilor inspiratori, expansia cutiei toracice, tranzitul aerului atmosferic prin căile aeroconductoare, umplerea și extinderea alveolelor pulmonare. Expirația se efectuează în mod pasiv sau activ.

Respirația externă este reglată de centrul respirator. Centrul respirator constă din centrul pontin pneumotactic, centrul inspirator și centrul expirator, ultimii fiind situați în bulbul rahidian. O capacitate remarcabilă a neuronilor centrului respirator este caracterul spontan (automat) de generare ritmică a impulsurilor nervoase în lipsa excitanților din mediul ambiant sau cel intern. Succesiunea proceselor inspirație-expirație este asigurată de relațiile reciproc antagoniste dintre neuronii inspiratori și cei expiratori – excitația inspiratorilor inhibă expirația și viceversa. Impulsurile parvenite de la receptorii periferici (hemoreceptorii patului vascular, interoreceptorii musculari și scheletici) și acțiunea directă asupra centrului respirator al excitanților chimici doar modulează excitabilitatea centrului respirator, modificând frecvența și amplitudinea respirației.

Impulsurile nervoase generate de neuronii inspiratori, transmise prin căile eferente medulo-spinale predominant spre motoneuronii spinali segmentari cervicali C_4 (inervează diafragmul) și cei toracali T_1-T_{12} (inervează mușchii intercostali externi), inițiază inspirația. Joncțiunea neuro-musculară este colinergică. Contracția musculaturii inspiratorii generează excursia (expansia) cutiei toracice în toate direcțiile: sagitală (îndepărtarea sternului de coloana vertebrală), frontală (ridicarea coastelor în poziție orizontală) și longitudinală (aplatizarea diafragmului). Rezultanta expansiei cutiei toracice este mărirea în volum a acesteia. Plămânii nu contactează direct cu pereții cutiei toracice, fiind separați de aceștia printr-o cavitate virtuală (cavitatea pleurală) – un spațiu capilar umplut cu o cantitate mică (cca 1 ml) de lichid lubrifiant, care asigură o alunecare ușoară a foițelor pleurei. Presiunea în cavitatea ermetică intrapleurală este permanent mai scăzută (negativă) decât cea atmosferică

cu deviații în diferite faze ale respirației: la inspirație, diferența constituie 6–8 cm a coloanei de apă, iar la expirație – 3–5 cm de apă. Din cauza presiunii negative, create în cavitatea pleurală, la inspirație plămânii vor urma excursiile cutiei toracice, spațiile alveolare se lărgesc, creând o presiune negativă în alveole comparativ cu cea atmosferică. Gradientul de presiune dintre atmosferă și alveolele pulmonare (cu un exces de presiune în atmosferă) antrenează pătrunderea aerului atmosferic în alveole până la egalarea presiunii intraalveolare cu cea atmosferică. Paralel cu umplerea alveolelor cu aer, are loc extinderea pereților alveolari cu excitarea mecanoreceptorilor situați aici. Impulsurile nervoase generate de mecanoreceptori prin feed-back inhibă centrul inspirator, ceea ce întrerupe inspirația.

Expirația se poate efectua atât în mod pasiv, cât și în mod activ. La persoanele sănătoase în repaus expirația se efectuează în mod pasiv. Forțele, care asigură expirația pasivă, sunt multiple. Lichidul pleural posedă o tensiune superficială orientată spre centrul cutiei toracice (forța centripetă), care împreună cu forța de gravitație (greutatea toracelui ridicat la inspirație), elasticitatea mușchilor, cartilajelor și reculul elastic al alveolelor pulmonare reîntorc cutia toracică la configurația și volumul din repaus, comprimând plămânii și formând un gradient de presiune dintre alveole și atmosferă cu un exces de presiune în alveole. Aceasta conduce la ieșirea aerului alveolar în atmosferă – astfel se efectuează expirația pasivă.

Tabelul 34.2

Indicii statici și dinamici ai respirației externe

Indicii statici ai respirației externe	Valorile indicilor respirației externe
Capacitatea totala a plămânilor	5,97 litri
Capacitatea vitală	4,78 litri
Volumul respirator	0,5 litri
Rezerva inspiratorie	3,28 litri
Rezerva expiratorie	0,98 litri
Volumul rezidual	1,19 litri

Indicii dinamici ai respirației externe	
Frecvența respirației în repaus	16 mişcări / minut
Torentul expirator maxim	500 litri / minut
Viteza maximă inspiratorie	300 litri /minut
Capacitatea maximă respiratorie	130 litri /minut
Minut-volumul ventilației alveolare în repaus	4,9 litri / minut
Minut-volumul ventilației spațiului mort anatomic	2,1 litri / minut

Expirația activă (voluntar sau în hipoxemie) se efectuează prin contracția muşchilor expiratori (intercostali interni şi muşchii peretelui abdominal). Contracția muşchilor intercostali interni exercită forțe antagoniste muşchilor intercostali externi, ceea ce conduce la retracția în volum a cutiei toracice. Contracția muşchilor peretelui abdominal măreşte presiunea intraabdominală, ceea ce deplasează splanhniile şi diafragmul în interiorul cutiei toracice. Ambele efecte majorează presiunea intratoracală, asigurând gradientul pozitiv de presiune şi ieşirea forțată a aerului alveolar în atmosferă. După expirație urmează pauza respiratorie (apnee), cu care se încheie ciclul respirației externe.

Ventilația pulmonară este caracterizată de doi parametri: amplitudinea (profunzimea) şi frecvența respirației. Capacitățile ventilatorii ale plămânilor sunt determinate de particularitățile anatomice ale aparatului respirator şi sunt estimate printr-o serie de parametri: indicii statici şi indicii dinamici.

Indicii statici şi dinamici ai respirației la bărbații tineri sănătoşi (valori medii) sunt prezentați în tabelul 34.2.

34.1.1. Etiologia și patogenia generală a dereglărilor ventilației pulmonare

Cauzele generale ale dereglărilor ventilației pulmonare sunt diferite procese patologice tipice, localizate atât în înşişi plămâni (procese patologice pulmonare), cât şi extrapulmonar. Din procesele patologice extrapulmonare fac parte procesele ce afectează componenții aparatului respirator şi procesele patologice integrale.

34.1.1.1. Procesele patologice integrale și modificarea compoziției sângelui

Din parametrii biochimici ai sângelui, care sunt monitorizați de respirația externă, fac parte presiunea oxigenului în sângele arterial (PaO_2), presiunea dioxidului de carbon în sângele arterial ($PaCO_2$) şi concentrația ionilor de hidrogen (pH). La rândul lor, aceşti parametri biochimici ai sângelui vor influenţa prin retroreglarea cibernetică (feed-back) respiraţia externă în vederea menţinerii homeostaziei mediului intern.

La nivelul mării, presiunea parţială a oxigenului în aerul atmosferic este de circa 155 mm Hg, în aerul alveolar şi sângele arterial – de cca 100 mm Hg, iar în sângele venos – doar 40 mm Hg. Menţinerea presiunii scăzute a oxigenului în aerul alveolar şi sânge, comparativ cu atmosfera, este o măsură de protecţie contra acţiunii toxice a oxigenului în concentraţii mari asupra celulelor organismului.

Conţinutul dioxidului de carbon în aerul atmosferic constituie 0,03%, iar presiunea parţială – doar 0,22 mm Hg. În acelaşi timp, presiunea dioxidului de carbon în aerul alveolar şi sângele arterial este egală cu 40 mm Hg, iar în sângele venos – cu 46 mm Hg. Astfel, presiunea dioxidului de carbon în aerul alveolar depăşeste de aproximativ 200 ori pe cea atmosferică. Concentraţia mărită a dioxidului de carbon în sânge asigură menţinerea bilanţului acido-bazic la valoarea pH mediului intern egală cu circa 7,36 şi constituie un parametru de o importanţă vitală mai superioară decât concentraţia de oxigen. Se poate considera că ventilaţia pulmonară menţine în mod activ concentraţia constantă mărită de dioxid de carbon în alveole şi, respectiv, în sânge. Deviaţiile concentraţiei dioxidului de carbon în aerul alveolar (şi consecutiv în sângele arterial) caracterizează starea ventilaţiei pulmonare: 40 mm Hg – normoventilaţie, > 41 mm Hg – hipoventilaţie, < 39 mm Hg – hiperventilaţie.

Concentraţia ionilor de hidrogen în sânge este exprimată prin logaritmul zecimal negativ – pH, care în normă este egal cu cca 7,36 (în celule – 6,9). Respiraţia externă are rol extrem de important în reglarea promptă a echilibrului acido-bazic prin intensificarea ventilaţiei şi eliminarea surplusului de dioxid de carbon în stările acidotice sau prin atenuarea ventilaţiei şi

reținerea în organism a dioxidului de carbon în alcaloză. La rândul lor, dereglările primare ale ventilației pulmonare conduc la acidoză și alcaloză respiratorie.

Parametrii biochimici ai sângelui monitorizați de respirația externă – PaO_2, $PaCO_2$, pH – sunt recepționați de chimioreceptorii patului vascular concentrați predominant în corpusculul carotidian și corpusculul aortic. Chimioreceptorii carotidieni și cei aortici răspund la micșorarea PaO_2 și pH-ului sau la mărirea $PaCO_2$ prin intensificarea impulsației nervoase, pe care o transmit prin căile aferente (fibrele nervului vag) în centrul respirator. Corpusculul carotidian este de 7 ori mai sensibil decât cel aortic, iar excitația lui inițiază concomitent mărirea frecvenței și aprofundarea ventilației pulmonare, în timp ce excitația corpusculului aortic provoacă doar accelerarea respirației externe. Concomitent cu chimioreceptorii periferici, există, de asemenea, și receptori situați nemijlocit în creier – chimioreceptori centrali. Destinația receptorilor centrali și periferici este diferită. Astfel, prin receptorii periferici se realizează preponderent influența *hipoxemiei* asupra respirației externe, în timp ce *hipercapnia* și *acidoza* acționează preponderent prin receptorii centrali, care percep compoziția chimică a lichidului interstițial al nevraxului. În acest context, rolul receptorilor periferici constă în menținerea reflexelor respiratorii în condițiile hipoxiei acute severe, atunci când centrele nervoase se inhibă din cauza penuriei de energie și devin areactive la excitația directă. Or, receptorii periferici pot fi considerați drept ultima structură a reflexului respirator ce mai continuă să funcționeze în hipoxia gravă. Faptul că chimioreceptorii periferici nu reacționează la modificările neînsemnate ale pO_2 în sânge sugerează concluzia că aceste structuri nu servesc pentru reglarea respirației externe în repaus sau la efort fizic, ci doar în condițiile hipoxiei severe sau la dereglarea mecanismelor centrale ale respirației.

Din procesele patologice integrale, care pot influența respirația externă, fac parte dereglările severe ale activității nervoase (coma cerebrală), endocrinopatiile (hipotireoidismul, hipocorticismul, hiper- și hipoinsulinismul), insuficiența renală, hepatică, circulatorie, anemiile severe, dismetabolismele (hipoglicemia, hipercetonemia), dishomeostaziile hidrice (exicoza, edemul cerebral), electrolitice (hiponatriemia, hiperkaliemia), osmotice (hiperosmia, hipoonchia), acido-bazice (acidoza, alcaloza), distermiile (hipo- și hipertermia).

Cauza exogenă a dereglării ventilației pulmonare este modificarea compoziției atmosferei – hipoxia și hipercapnia atmosferică. Numitorul comun dishomeostatic al proceselor patologice integrale enumerate mai sus este hipoxemia, hipercapnia, hiper-H-ionia, iar efectul final – paralizia centrului respirator, sistarea respirației externe (apneea).

Hipoxemia reprezintă micșorarea presiunii oxigenului în sângele arterial mai jos de 50 mm Hg. (V. cap.23 "Fiziopatologia medicală", vol. 1). Hipoxemia intensifică ventilația pulmonară, deși într-o măsură mai mică decât hipercapnia pură sau hipercapnia în combinație cu hipoxia. Hipoxemia gravă persistentă conduce la inhibiția centrului respirator și la stopul respirator – apneea. Din cauza sensibilității mai mari a centrului respirator față de dioxidul de carbon comparativ cu sensibilitatea față de oxigen, *exhalarea excesivă a dioxidului de carbon și instalarea hipocapniei* micșorează excitabilitatea centrului respirator, inhibă ventilația pulmonară sau chiar provoacă apnee. Aceasta se întâmplă în hipoxia asociată cu hipocapnie, în hiperoxemie (mărirea presiunii oxigenului în sânge), la inhalarea de către bolnavi a oxigenului pur, ceea ce provoacă hiperoxemie și concomitent sărăcește sângele de dioxid de carbon. Asocierea hiperoxiei cu hipocapnia reduce și mai mult reactivitatea centrului respirator și poate conduce chiar la inhibiția acestuia. În aceste cazuri, pentru menținerea excitabilității centrului respirator, se recomandă inhalarea carbogenului – melanjului de gaze constituit din 94% oxigen și 6% dioxid de carbon.

Hipercapnia reprezintă creșterea presiunii de dioxid de carbon în sângele arterial (mai sus de 46 mm Hg). Hipercapnia este rezultatul intensificării producerii de bioxid de carbon sau al reducerii eliminării din organism a acestuia. Hipercapnia este cel mai puternic excitant al centrului respirator, antrenând hiperventilația, în timp ce hipocapnia generează hipoventilația până chiar la stoparea respirației. Astfel, creșterea presiunii dioxidului de carbon în sângele arterial de la 40 la 60 mm Hg mărește volumul ventilației pulmonare, respectiv, de la 7 L/min până la 65 L/min, iar presiunea dioxidului de carbon în sânge, egală cu 70 mm Hg, este maxim suportabilă și sporește ventilația pulmonară până la 75 L/min. Concentrația mai mare de 70 mm Hg provoacă paralizia centrului respirator și oprirea respirației. Din contra, micșorarea presiunii dioxidului de carbon în sânge antrenează diminuarea reactivității

centrului respirator şi pentru alţi excitanţi (inclusiv pentru hipoxie) până la paralizia centrului respirator şi sistarea ventilaţiei pulmonare.

H^+ – hiperionia (acidoza) reprezintă creşterea concentraţiei de ioni de hidrogen în sânge. (V. cap. 22 "Fiziopatologia medicală", vol. 1). Constanţa concentraţiei *ionilor de hidrogen* în sânge este menţinută de diferite mecanisme homeostatice, unul dintre care este ventilaţia pulmonară ce asigură eliminarea surplusului de dioxid de carbon. Centrul respirator este extrem de sensibil la devierile pH – micşorarea acestui parametru doar cu 0,1 unităţi excită centrul respirator şi intensifică ventilaţia pulmonară cu 2 l/min, în timp ce mărirea pH conduce la inhibiţia centrului respirator şi hipoventilaţie. De menţionat că, paralel cu acţiunea directă, ionii de hidrogen influenţează centrul respirator şi prin eliminarea dioxidului de carbon din bicarbonaţii plasmei sanguine, ceea ce generează hipercapnia şi hiperventilaţia.

Hipoxemia, hipercapnia, aciodoza de orice origine conduc la modificări *reactive* ale respiraţiei externe: dispnee, respiraţie profundă şi accelerată, respiraţie periodică, apnee, hipoventilaţia pulmonară cu hipoxemie pură sau în asociere cu hipercapnia, hiperventilaţia pulmonară cu hipocapnie.

Modificările respiraţiei externe, ca răspuns la deviaţiile compoziţiei biochimice ale sângelui, iniţial, au un caracter adecvat şi vizează menţinerea homeostazei prin ajustarea respiraţiei externe la necesităţile actuale ale organismului. De menţionat însă că chiar şi reacţiile adaptative sau compensatorii ale ventilaţiei pulmonare pot conduce la diferite dishomeostaze – alcaloză respiratorie, concomitent cu sporirea permeabilităţii vaselor sanguine cerebrale, hipertensiune intracraniană şi edem cerebral. Modificările debordante ale compoziţiei sângelui conduc la apnee – moartea clinică.

34.1.1.2. Procese patologice în arcul reflex respirator

Receptorii periferici sunt o sursă de excitaţie aferentă, care asigură activitatea ritmică a centrului respirator. Deficitul impulsurilor aferente este depistat la noi-născuţii prematuri şi se traduce prin asfixie. În aceste cazuri este necesară aferentaţia suplimentară, de exemplu, prin excitarea mecanică a feselor, picioruşelor. Surplusul de impulsuri aferente

generează respirația frecventă, dar superficială, cu mărirea ventilației spațiului mort anatomic şi diminuarea ventilației alveolare. Drept sursă de aferentație excesivă pot servi procesele patologice localizate în peritoneu, plămâni, piele.

Centrul respirator se caracterizează printr-o activitate de *pace-maker* – are proprietatea de a genera spontan ritmic impulsuri nervoase eferente, sub acțiunea cărora are loc suscitarea respirației externe – a inspirației şi expirației. Frecvența impulsurilor generate de centrul respirator este modulată de neuroreceptorii periferici – chimioreceptorii, care recepționează parametrii biochimici ai sângelui (presiunea oxigenului, bioxidului de carbon, concentrația ionilor de hidrogen) şi mecanoreceptorii muşchilor respiratori, căilor aeroconductoare, pleurei. În modul acesta, activitatea centrului respirator este ajustată la necesitățile actuale ale organismului în vederea menținerii homeostaziei parametrilor biochimici.

Dereglarea activității centrului respirator poate fi cauzată de procese patologice localizate pe tot traseul reflexului respirator: neuroreceptorii, căile aferente, centrii nervoşi, căile eferente. Cauzele nemijlocite ale dereglării activității centrului respirator sunt leziunile directe ale acestuia (în encefalită, hipertensiuine intracraniană, traume craniocerebrale, hipoxii severe, şoc, comă, hiperdozarea somniferelor, sedativelor, narcozei, drogurilor).

Dintre dereglările activității centrului respirator face parte diminuarea sau reducerea excitabilității, paralizia.

Dereglările activității centrului respirator se manifestă prin hipoventilație primară, apnee nocturnă, apneizie, respirație periodică, stop respirator. De menționat că afecțiunile primare ale centrului respirator conduc la dereglări ale ventilației pulmonare concomitent cu păstrarea potențialului funcțional al aparatului respirator (muşchilor respiratori, cutiei toracice, pleurei, căilor aeroconductoare şi parenchimului pulmonar), însă acest potențial nu este solicitat.

Aparatul neuro-muscular respirator ("pompa" respiratorie, "pompa" vitală) include nervii şi muşchii intercostali, nervul frenic şi diafragmul şi poate fi afectat la nivelul sistemului nervos central şi periferic, la nivelul joncțiunilor neuromusculare sau nemijlocit al muşchilor respiratori.

Paralizia diafragmului. Diafragmul este muşchiul respirator major şi de cea mai mare importanţă vitală în corpul uman (după cord). Diafragmul este inervat de nervul frenic originar din C_4 (parţial din C_3 şi mai rar din C_5).

Disfuncţiile diafragmului sunt o consecinţă a dereglărilor neurogene (întreruperea transmiterii impulsurilor din SNC) – trauma măduvei spinării, siringomielie, poliomielită, afecţiuni pe traseul nervului frenic – trauma, chirurgia toracală şi cardiacă, radioterapia, tumorile (30% de cazuri), neuroinfecţiile, anevrismul aortei, pleurezia, guşa substernală, herpesul, uremia, infecţiile, diabetul zaharat. Dereglările funcţiei diafragmului mai pot fi cauzate şi de defecte anatomice congenitale (hernie diafragmală cu deplasarea organelor abdominale în torace). Toate afecţiunile enumerate pot interesa întreg organul (paralizie bilaterală) sau doar o jumătate (paralizie unilaterală).

Din procesele patologice ce afectează joncţiunile neuro-musculare ale diafragmului şi muşchilor intercostali fac parte intoxicaţiile cu anticolinesterazice, curare, toxină botulinică, nevritele, miozita.

Orice dereglare a funcţiei diafragmului şi muşchilor intercostali antrenează disfuncţii ventilatorii prin reducerea excursiilor cutiei toracice şi incapacitatea de a crea o presiune negativă intratoracică suficientă pentru efectuarea inspiraţiei. Incompetenţa muşchilor intercostali poate fi compensată de diafragm, în timp ce atenuarea sau lipsa contracţiilor diafragmului sunt irecuperabile. Caracterul decompensat al dereglărilor ventilaţiei în afecţiunile diafragmului rezultă din faptul că în timpul inspiraţiei suscitate de contracţia muşchilor inspiratori intercostali are loc deplasarea diafragmului paralizat şi a splanhniilor în cutia toracică, ceea ce anihilează efortul respirator. Organismul uman nu posedă alte mecanisme eficiente pentru compensarea respiraţiei compromise de afecţiunile diafragmului în cazul în care excursiile diafragmului sunt diminuate sau lipsesc. Astfel, paralizia bilaterală a diafragmului antrenează dereglări severe ale respiraţiei – insuficienţa ventilatoare restrictivă cu micşorarea capacităţii vitale şi totale a plămânilor până la 50%, asfixie. Paralizia unilaterală a diafragmului decurge deseori asimptomatic.

34.1.1.3. Procese patologice în cutia toracică. Restricția pulmonară extraparenchimală

Capacitatea remarcabilă a aparatului respirator este complianța (distensibilitatea, capacitatea de extindere), care permite dilatarea cutiei toracice şi primirea aerului atmosferic în inspir. Complianța totală a sistemului respirator intact este suma algebrică a complianței cutiei toracice şi a plămânilor. Complianța totală este influențată de orice modificări în cutia toracică, pleură şi plămâni. Deoarece volumul de aer inspirat este o funcție directă a gradului de complianță a sistemului respirator, reducerea complianței antrenează *insuficiența respiratorie restrictivă.*

Restricția pulmonară înseamnă reducerea complianței totale a aparatului respirator pe seama reducerii predominante a complianței cutiei toracice (*restricție pulmonară extraparenchimală*) sau a plămânilor (*restricție pulmonară intraparenchimală).* Restricția pulmonară de orice origine este asociată cu reducerea expansiei plămânilor şi a indicilor respiratorii statici şi dinamici.

Restricția pulmonară extraparenchimală este provocată de factori *extrinseci* – afecțiunile cutiei toracice, aparatului neuro-muscular, pleurei. În dereglările restrictive este micşorată complianța totală a sistemului respirator, ceea ce reduce volumele pulmonare.

Afecțiunile cutiei toracice, care conduc mai frecvent la dereglări ventilatorii, sunt kifoscolioza, obezitatea, spondilita anchilozantă, toracoplastica.

Afecțiunile pleurei. Pleura (foițele viscerală şi parietală) formează o cavitate închisă ermetic, care prin deviațiile presiunii intrapleurale asigură excursiile plămânilor. Afecțiunile pleurei provoacă deermetizarea cavității pleurale sau hipertensiunea intrapleurală. În ambele cazuri are loc compresia sau chiar colabarea plămânului, restricția excursiilor cu dererglări ventilatorii. Din cele mai frecvente forme de afecțiuni pleurale fac parte efuzia pleurală, pneumotoraxul, hemotoraxul, tumorile.

Efuzia pleurală. Normal, spațiul pleural conține cca 1 ml de lichid, formarea căruia rezultă din echilibrul dintre forțele filtrante (presiunea hidrostatică în vasele sanguine ale pleurei viscerale şi parietale) şi forțele

rezorbtive (presiunea oncotică în vasele sanguine şi presiunea lichidului interstiţial dependentă de drenajul limfatic). Efuzia pleurală prezintă dezechilibrul acestor forţe cu predominarea filtraţiei plasmei sanguine asupra rezorbţiei filtratului şi drenajului limfatic. Efuzia pleurală este prezentată prin transsudat şi exsudat.

Transsudatul reprezintă ultrafiltratul plasmei în cavitatea pleurală cauzată de afecţiuni cardiace congestive, ciroză hepatică, atelectazie, sindrom nefrotic, dializa peritoneală, mixedem, pericardită constrictivă. Transsudatul se caracterizează prin proprietăţile fizico-chimice (transparent sau opalescent, vâscozitatea mică), conţinutul de proteine până la 3%, puţine celule, caracter aseptic.

Exsudatul are origine inflamatorie: pleurite de orice etiologie, parapneumonie, tumori maligne, embolism pulmonar, afecţiuni colagenice vasculare, tuberculoză, sarcoidoză, asbestoză, pancreatită, traumă, perforaţia esofagului, pleurita radiaţională, medicamente. Diferenţierea exsudatului de transsudat se bazează pe determinarea proprietăţilor fizico-chimice, biochimice şi biologice şi are importanţă diagnostică. Astfel, exsudatul se caracterizează prin concentraţia absolută a proteinelor mai mare de 3%, iar conţinutul proteinelor serice în exsudat depăşeşte 50% din conţinutul proteinelor în serul sanguin. Activitatea lactatdehidrogenazei în exsudat constituie mai mult de 60% din activitatea serică a enzimei, conţinutul colesterolului este mai mare de 45 mg/dL. Exsudatul se caracterizează prin conţinut sporit de celule (leucocite) şi este, de regulă, septic (contaminat cu germenele patogen, care a produs inflamaţia). Exsudatul confirmat necesită un examen citologic diferenţiat, coloraţia Gram, cultura bacteriologică, ceea ce furnizează o informaţie suplimentară referitor la etiologia procesului inflamator.

Pneumotraxul reprezintă prezenţa aerului în cavitatea pleurală pătruns prin defectul peretelui cutiei toracice sau prin bronhul lezat ce comunică cu cavitatea pleurală. Comunicarea spaţiului pleural cu atmosfera anihilează gradientul de presiune dintre alveole şi atmosferă şi reduce sau face imposibil inspirul (în pneumotoraxul bilateral).

Prezenţa lichidului (transsudat, exsudat, sânge) sau a aerului în cavitatea pleurală reduce excursia plămânilor şi micşorează indicii statici şi dinamici ai

respirației externe (volumul respirator, rezerva inspiratorie, minut-volumul respirației) și conduce în final la insuficiență respiratorie.

Concluzie. În afecțiunile primare ale aparatului neuro-muscular, ale cutiei toracice și pleurei are loc diminuarea eficacității efortului respirator, reducerea complianței și elasticității structurilor sistemului respirator și în final are loc reducerea ventilației pulmonare. În aceste cazuri, inițial este păstrată funcția centrului respirator (ulterior odată cu instalarea dishomeostaziei gazoase și acido-bazice a sângelui, consecutiv, se deregleză și funcția centrului respirator, care aprofundează fenomenele disventilatorii), conductibilitatea căilor respiratorii, funcția de difuzie alveolo-capilară și perfuzia pulmonară. Ulterior, însă, sunt afectate și aceste funcții (vasospasmul în alveolele slab ventilate conduc la hipoperfuzie alveolară, modificarea structurii pereților alveolari deregleză difuzia, asocierea proceselor inflamatorii la afecțiunile restrictive obstruează căile aerconductorii). În modul acesta, în final se instalează stări complexe cu dereglări mixte restrictive, obstructive, difuzionale și perfuzionale.

34.1.1.4. Procese patologice în parenchimul pulmonar. Restricția pulmonară intraparenchimală

Spațiul terminal al ventilației pulmonare sunt alveolele – unitatea difuzională a aparatului respirator. Numărul total de alveole crește de la circa 10 mln la nașterea copilului până la circa 300 mln la adulți. Paralel cu vârsta, are loc și mărirea în volum a alveolelor existente. Asocierea alveolelor pulmonare cu diametrul mediu egal cu 0,25 mm și a capilarelor circulației mici formează o suprafată totală de contact de circa 80 metri pătrați.

Alveolele, la fel ca și toate structurile cutiei toracice, posedă două calități esențiale – complianța și elasticitatea.

Complianța (distensibilitatea) este capacitatea de a se extinde sub acțiunea forței aplicate, ceea ce permite lărgirea volumului și umplerea cu aer atmosferic a plămânilor în inspirație. Diminuarea complianței reduce extensibilitatea și, respectiv, excursiile plămânilor – survine restricția pulmonară, care conduce la dereglări restrictive ale ventilației.

A doua proprietate esențială a alveolelor este elasticitatea – capacitatea de a reveni la forma inițială, după ce au fost supuse deformării în timpul expansiei pulmonare și umplerii cu aer. Elasticitatea alveolelor este constituită

din elasticitatea propriu zisă a alveolelor şi din tensiunea superficială a lichidului ce le acoperă. Datorită prezenţei în lichidul de pe pereţii alveolari ai surfactantului (substanţa de natură fosfolipidică ce micşorează tensiunea superficială), elasticitatea alveolelor este o valoare variabilă. Astfel, la extinderea alveolelor, suprafaţa lor se măreşte, iar concentraţia surfactantului se micşorează (cantitatea constantă de surfactant este repartizată pe o suprafată alveolară mai mare). Aceasta măreşte tensiunea superficială şi forţa de elasticitate, ceea ce împiedică extinderea excesivă a alveolelor şi le atribuie forţă de recul elastic. La expiraţie, procesele decurg în sens opus: eliberarea alveolelor de aer conduce la micşorarea volumului şi a suprafeţei acestora, iar concentraţia surfactantului se mareşte (cantitatea totală de surfactant este repartizată pe suprafaţa alveolară micşorată). Paralel, se diminuează tensiunea superficială şi forţa elastică a alveolelor, ceea ce împiedică colabarea şi adeziunea acestora. Graţie acestui mecanism, chiar şi la expiraţia maximă, pereţii alveolelor nu se lipesc unul de altul, iar în aleveole se păstrează o cantitate de aer numit rezidual.

Restricţia pulmonară intraparenchimală este reducerea complianţei totale a aparatului respirator pe seama reducerii complianţei şi elasticităţii plămânilor. Se întâlneşte în afecţiunile difuze pulmonare şi este rezultatul creşterii excesive a forţei elastice a plămânilor – forţă neechilibrată de forţa centrifugă a cutiei toracice, ceea ce conduce la reducerea tuturor volumelor pulmonare. Or, restricţia pulmonară a ventilaţiei rezultă din micşorarea reversibilă sau durabilă a elasticităţii şi complianţei parenchimului pulmonar.

Cauzele proceselor restrictive pulmonare sunt: bolile sistemice (colagenozele – sclerodermia, polimiozita, dermatomiozitele, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă), medicamentele (nitrofuranele, aurul, ciclofosfamida, metotrexatul), radioterapia, bolile primare pulmonare (sarcoidoza, vasculita pulmonară, proteinoza alveolară, pneumonia eozinofilică, bronhiolita obliterantă, organizarea pneumoniei), afecţiunile cu prafuri anorganice (silicoza, asbestoza, pneumoconioza, berilioza), fibroza pulmonară provocată de metale grele, prafuri organice, fibroza pulmonară idiopatică, pneumonia interstiţială acută, pneumonia interstiţială limfocitară, pneumonitele.

Consecinţele proceselor restrictive sunt reducerea volumului respirator proporţional cu reducerea volumului plămânilor, dezechilibrul ventilaţie-

perfuzie, şuntul intrapulmonar, dereglarea difuziei oxigenului, hipoxemia moderată în repaus şi hipoxemia severă la efort fizic. Ca răspuns la hipoxemie survine hiperventilaţia pulmonară, care urmăreşte menţinerea minut-volumului respiraţiei în condiţiile umplerii reduse a plămânilor prin accelerarea frecvenţei.

Consecinţele mai tardive sunt inflamaţia şi fibrozarea parenchimului, reducerea vasculaturii concomitent cu mărirea rezistenţei periferice în circulaţia mică, hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar. Restricţia plămânilor de orice geneză conduce la *insuficienţă respiratorie restrictivă*. Procesele restrictive se prezintă în mod comun prin reducerea indiciului numit capacitatea (volumul) reziduală funcţională (*FRC, engl., functional rezidual capacity*) – volumul de aer în plămâni în pauza respiratorie, atunci când muşchii respiratori sunt completamente relaxaţi, iar torentul de aer este oprit. Valoarea FRC este determinată de echilibrul dintre forţa elastică centripetă a plămânilor şi forţa elastică centrifugă a cutiei toracice. Afecţiunile restrictive ale plămânilor se caracterizează prin reducerea FRC şi altor volume pulmonare, ulterior a afecţiunilor plămânilor, pleurei sau a structurilor cutiei toracice.

Restricţia pulmonară conduce la micşorarea umplerii plămânilor cu aer şi, concomitent, la reducerea suprafeţei alveolare ventilate şi perfuzate disponibile pentru schimbul de gaze. Dereglările restrictive se identifică cu reducerea volumului total, a capacităţii vitale, a volumului respirator şi volumului rezidual funcţional al plămânilor cu păstrarea rezistenţei normale a căilor aeroconductoare. În final se micşorează capacitatea totală de difuzie a plămânilor şi se măreşte rezistenţa vasculară, respiraţia devine frecventă şi superficială. În cazul în care dereglările restrictive sunt cauzate de alterarea parenchimului pulmonar, paralel este dereglat şi transferul transseptal al gazelor, ceea ce clinic se manifestă prin desaturaţia sângelui cu oxigen, în special, la efort fizic.

Pneumoscleroza este procesul patologic tipic caracterizat prin creşterea abundentă de ţesut conjunctiv în interstiţiul pulmonar – septurile interalveolare şi structurile adiacente, inclusiv vasele sanguine (V. cap.14 din "Fiziopatologia medicală", vol. 1).

Cauzele pneumosclerozei sunt procesele inflamatorii în parenchimul pulmonar (pneumoniile), dereglările hemo- şi limfocirculatorii (hiperemie

venoasă de lungă durată, staza sanguină sau limfostaza), infarctul plamânilor, imbibiţia cu xenobionţi – antracoza, silicoza, asbestoza, distresul respirator acut, inflamaţiile alergice ş. a.

În patogenia pneumosclerozei (fibrozei) participă mai mulţi factori, dintre care cel mai frecvent este inflamaţia parenchimului pulmonar (pneumonite, alveolite). Celulele participante la inflamaţie (limfocitele, macrofagele, neutrofilele) secretă citokine, care activizează proliferarea fibroblaştilor cu hiperproducţia de fibre colagenice.

Pneumoscleroza alterează toate funcţiile aparatului respirator – ventilaţia, difuzia, perfuzia. Astfel, creşterea abundentă a ţesutului conjunctiv reduce atât complianţa, cât şi elasticitatea parenchimului pulmonar concomitent cu micşorarea volumului respirator, hipoventilaţia, cu creşterea volumului rezidual. Concomitent, scade şi capacitatea de difuzie a barierei alveolo-capilare fibrozate, se reduce suprafaţa totală de difuzie. Ulterior, o dată cu antrenarea în proces şi a bronhiilor, are loc obstrucţia acestora, intervin dereglări ventilatorii obstructive. Fibrozarea vaselor sanguine conduce la reducerea secţiunii transversale totale a vasculaturii circuitului mic concomitent cu instalarea hipertensiunii pulmonare, iar ulterior şi a cordului pulmonar.

Emfizemul pulmonar. Emfizemul pulmonar este o dilatare excesivă permanentă a spaţiilor aeriene pulmonare distal de bronhiolele terminale. În emfizemul pulmnonar are loc distrucţia carcasului fibrilar al pereţilor alveolari cu destinderea excesivă a acestora, distrucţia şi micşorarea numărului total de alveole, reducerea suprafeţei totale de difuzie, distensia capilarelor circulaţiei mici.

În prezent, în patogenia emfizemului pulmonar este recunoscută ipoteza dezechilibrului proteinaze / antiproteinaze. Cauza primară a dezechilibrului potenţialului protezic şi antiprotezic în plămâni este deficienţa ereditară sau achiziţionată a antienzimelor proteazice sau creşterea activităţii proteaziee în alveole. În contextul acestei ipoteze, distrucţia parenchimului pulmonar este rezultanta efectului reducerii protecţiei antiproteinazice a plămânilor, a excesului de proteinaze eliberate în plămâni sau a combinaţiei ambilor factori. Astfel, emfizemul se prezintă ca o rezultantă a dezechilibrului dintre proteinaze şi antiproteinaze în favoarea proteinazelor.

În mod normal, în sânge circulă o anumită cantitate de enzime, inclusiv proteinaze, provenite din glandele digestive exocrine (predominant din pancreas). Aceste enzime circulante difuzionează din sânge şi se acumulează în parenchimul pulmonar. O altă sursă de enzime pentru parenchimul pulmonar sunt celulele fagocitare (în special, leucocitele polimorfonucleare), numărul cărora creşte considerabil în procesele inflamatoare în plămâni. Astfel, în parenchimul pulmonar se creează un potențial proteazic reprezentat de proteazele provenite din circulația sistemică şi colagenază, elastază şi alte proteinaze provenite din neutrofile şi fagocitele mononucleare, care distrug matricea extracelulară a plămânilor (fibrele elastice şi colagenice, substanța fundamentală), micşorează elasticitatea alveolelor şi provoacă emfizemul.

Potențialul proteinazic din parenchimul pulmonar este direct proporțional cu intensitatea procesului inflamator şi este amplificat de agenții proinflamatori (de exemplu, fumul de țigară).

Acțiunea nocivă a enzimelor proteolitice din plămâni este contracarată de sistemul antiproteinazic, reprezentat prin diferite antienzime, care inhibă activitatea proteolitică şi astfel menține integritatea parenchimului alveolar. Funcția principală constă în inactivarea proteazelor originare din neutrofile (tripsina, elastaza, proteinaza 3, catepsina G) şi eliberate în interstițiul pulmonar în procesele inflamatorii. Elastaza neutrofilelor reprezintă proteaza principală responsabilă de distrucția alveolară.

Activitatea antiproteazică totală a alveolelor este reprezentată aproape în exclusivitate (cca 95% de alfa1-antitripsină (AAT). AAT este sintetizată predominant în hepatocite; după eliberarea din ficat, ea circulă neasociată în sânge până la difuzia în lichidul interstițial şi alveolar. Deficiența de AAT poate fi ereditară şi achiziționată.

Deficiența ereditară a alfa1-antitripsinei este una din cele mai răspândite afecțiuni moştenite la reprezentanții rasei albe, care se întâlneşte la 1 persoană din 3–5 mii de indivizi. (De menționat că printre defectele genetice letale deficitul AAT este primul, al doilea şi al treilea fiind, respectiv, fibroza cistică şi boala Down.). Defectul genetic conduce la incapacitatea ficatului de a sintetiza AAT, la nivelul seric scăzut de AAT, iar consecutiv şi la conținutul scăzut al acesteia în alveole. S-a constatat că nivelul seric al AAT mai jos de 20–53 mmol/L predispune la elastoliză cu emfizem panacinar timpuriu, iar

riscul determinant al emfizemului apare la nivelul AAT în ser mai jos de 1 mmol/L.

Cauza majoră a deficienţei achiziţionate de AAT este fumatul. Acţiunea nocivă a fumului de ţigară constă în declanşarea proceselor inflamatorii în parenchimul pulmonar cu emigrarea leucocitelor secretoare de enzime proteolitice, în inhibiţia directă a AAT, alterarea cililor epiteliului bronhial, hiperplazia şi hipersecreţia glandelor bronhiale. Fumul de ţigară este singurul factor exogen cu risc stabilit pentru emfizemul pulmonar. La fumători, riscul dezvoltării emfizemului este de 2,8 ori mai mare decât la non-fumători. Creşterea mortalităţii din cauza emfizemului a fost stabilită cu certitudine la fumătorii cu stagiu mai mare de 20 ani.

Dintre alte cauze exogene ale emfizemului pulmonar fac parte: infuziile intravenoase de medicamente ce conţin fibre de bumbac, celuloză, talc (de ex., metadon, metilfenidat), cocaina, heroina, imunodeficienţele de diferită origine, infecţiile cronice, SIDA, vasculitele, bolile ţesutului conjunctiv.

În lipsa AAT în alveole se creează un dezechilibru dintre proteaze şi antiproteaze cu dezintegrarea pereţilor alveolari, ceea ce diminuează suportul mecanic şi capacitatea elastică a alveolelor. Diminuarea reculului elastic face imposibilă revenirea alveolelor în expir la volumul iniţial – are loc hiperinflaţia alveolelor, mărirea volumului rezidual pe seama aerului, care nu poate fi expulzat din alveole nici chiar la expiraţia maximă forţată. Respectiv, proporţional cu creşterea volumului rezidual, se micşorează volumul respirator şi capacitatea vitală – astfel se instalează emfizemul pulmonar.

Emfizemul pulmonar se divide în centracinar, panacinar şi paraseptal.

Emfizemul pulmonar centracinar începe în bronşiolele respiratorii şi se răspândeşte distal. Numit, de asemenea, şi emfizem pulmonar centrilobular, acesta este în relaţie cu fumatul şi se dezvoltă predominant în regiunile superioare ale plămânilor.

Emfizemul pulmonar panacinar distruge uniform alveolele în întregime şi este localizat predominant în regiunile inferioare ale plămânilor. Se observă la pacienţii homozigoţi cu deficienţă de alfa-1- antitripsină.

În emfizemul pulmonar paraseptal (acinar distal) sunt alterate predominant căile aeroconductoare distale, ducturile şi sacii alveolari.

Procesul este localizat în jurul septurilor plămânilor sau pleurei. Deşi debitul aerian este păstrat, bulele emfizematice apicale pot conduce la pneumotorax spontan.

Emfizemul pulmonar este asociat, de regulă, cu bronşita cronică, din care cauză modificările patologice apar nu numai în parenchimul pulmonilor, ci şi în bronhiile mari şi medii. Bronşita cronica se caracterizează prin mărirea în volum şi hipersecreţia glandelor mucozale, prin focare de metaplazie scuamoasă a mucoasei bronhiilor, prin inflamaţie şi îngroşarea pereţilor, anormalităţi ciliare (hipo- sau achinezia cililor), hiperplazia musculaturii netede bronhiale. Bronşiolele respiratorii, afectate concomitent cu bronhiile mai mari, demonstrează o inflamaţie mononucleară, ocluzia lumenului cu dopuri de mucus, metaplazie celulară, hiperplazia musculaturii netede, fibroză şi deformaţii. Astfel, emfizemul pulmonar şi inflamaţia căilor mici se întâlnesc în asociere permanentă. Aceasta, concomitent cu pierderea suportului alveolar, provoacă limitarea torentului de aer.

Emfizemul pulmonar se caracterizează prin mărirea volumului rezidual al plămânilor, micşorarea rezervelor respiratorii pe seama reducerii primordiale a rezervei expiratorii, expiraţie forţată (dispnee expiratorie). În emfizem intervine şi mecanismul obturativ «de supapă» – la inspiraţie, dopul de mucus prezent în bronhiole este aspirat în alveole, iar în expiraţie este reîntors în bronhiole, împiedicând expirul. În cazurile cronice durabile emfizemul pulmonar devine ireversibil, ceea ce antrenează modificări morfologice în plămâni, până chiar şi pneumoscleroza.

În emfizem moderat sau sever limitarea ventilaţiei este în relaţie mai mult cu pierderea elasticităţii decât cu inflamaţia. Din contra, în emfizem mai avansat limitarea ventilaţiei este mai mult în relaţie cu abnormalităţile bronhiolare.

În emfizemul pulmonar, concomitent cu distrucţia alveolelor, se dezvoltă şi modificările vasculare. Astfel, în intima arterelor şi arteriolelor apar fibre musculare longitudinale anormale cu îngroşarea stratului muscular şi fibroza intimei. Lărgirea venelor bronhiale poate cauza şuntarea venelor circulaţiei mari cu atriul stâng.

Corecţia patogenetică a dezechilibrului proteaze / antiproteaze constă în atenuarea acţiunilor proinflamatoare generatoare de proteaze în alveole

(dezicerea de fumat – nu există un remediu mai eficient pentru supravieţuirea acestor pacienţi!), tratamentul astmului, prevenirea şi combaterea infecţiilor respiratorii, sporirea producerii sau substituirea AAT în ser. În prezent pentru tratamentul deficitului de AAT este propusă terapia substituitivă cu enzime, de exemplu, infuzii intravenoase săptămânale de prolastină, care conţine proteine plasmatice umane, inclusiv fracţia antiproteazelor.

Atelectazia. Atelectazie (gr., *ateles* şi *ektasis* – desfacere incompletă) – diminuarea volumului, colabarea şi sistarea ventilaţiei a unei părţi sau a întregului plămân. În funcţie de etiologie, atelactazia se împarte în obstructivă şi nonobstructivă.

Atelactazia *obstructivă* rezultă din obstrucţia bronhiilor lobari sau segmentari (respectiv atelectazie lobară sau segmenară). Ulterior obstrucţia bronhiilor sistează ventilaţia porţiunii respective a plămânului, gazele din alveole sunt absorbite în sânge, alveolele se colabează. La început perfuzia acestor regiuni colabate continuă, însă, din lipsa ventilaţiei, survine totuşi hipoxemia regională cu vasoconstricţia reflexă a vaselor regiunilor neventilate, care diminuează la minimum perfuzia regiunii colabate.

Atelectazia *nonobstructivă* poate fi cauzată de mai mulţi factori: a) pierderea contactului dintre pleura viscerală şi parietală, prezenţa în cavitatea pleurală a aerului, exsudatului, transsudatului, sângelui (atelectazia pasivă); b) mărirea presiunii intrapleurale, compresia plămânului (atelectazia compresivă); c) lipsa surfactantului, distresul respirator acut, pneumonita radiaţională, traumele plămânilor, pneumoscleroza şi afecţiunile infiltrative ale plămânilor, care măresc tensiunea superficială a alveolelor, reduc complianţa şi provoacă colabarea acestora (atelectazia adezivă).

Din cauza deconectării din ventilaţie a unor regiuni pulmonare se reduce volumul respirator şi concomitent creşte volumul spaţiului mort funcţional – astfel se instalează hipoventilaţia cu toate consecinţele: hipoxemie, hipercapnie. În regiunile neventilate vasele sanguine se contractă (vasoconstricţia reflexă), de unde rezultă dereglarea echilibrului ventilaţie-perfuzie şi hipoxemia suplimentară. În plus, vasoconstricţia în circulaţia mică conduce la hipertensiune pulmonară şi, ulterior, la cordul pulmonar.

Reducerea parenchimului pulmonar are loc în pneumectomii, procese distructive în plămâni şi, de asemenea, conduce la dereglări restrictive ale ventilaţiei pulmonare.

Edemul pulmonar. Edemul pulmonar reprezintă acumularea excesivă a lichidului de origine vasogenă în interstiţiul pulmonar sau în cavitatea alveolară.

Fiziologic există un echilibru dinamic dintre procesul de extravazare a lichidelor şi drenajul limfei. Edemul reprezintă dezechilibrul acestor procese cu predominarea relativă a extravazării fie prin mărirea primară a acesteia, fie prin reducerea drenajului limfatic. Iniţial, surplusul de lichid se acumulează în septurile interalveolare (*edem pulmonar interstiţial*), iar ulterior şi în alveole (*edem pulmonar alveolar*). Ambele procese deregleaza şi reduc volumul alveolar şi capacitatea totală de difuzie pulmonară.

Cauzele edemului pulmonar sunt diferiţi factori nocivi: a) factorii ce provoacă mărirea presiunii hidrostatice a sângelui în capilarele circulaţiei mici (factorul congestiv, edem pulmonar *cardiogen);* b) factorii ce măresc permeabilitatea peretelui vascular (factorul membranogen, edem pulmonar *toxic*) – inhalarea oxizilor de azot, fosgenului, în hiperoxie, aspiraţia apei sau a sucului gastric, endotoxinele, razele ionizante. În aceste cazuri, edemul pulmonar interstiţial survine la presiune normală intracapilară; c) creşterea presiunii onco-osmotice în lichidul interstiţial sau scăderea presiunii oncotice în plasma sanguină (factorul *osmotic*); d) blocul drenajului limfatic (factorul *limfogen*). (V. cap. 18 din *"Fiziopatologia medicală"*, vol. 1). În toate variantele, patogenia edemului pulmonar depinde de factorul cauzal.

Ca răspuns la dezvoltarea edemului, se includ diferite mecanisme antiedem. Astfel, permeabilitatea mai mică a epiteliului alveolar, comparativ cu permeabilitatea endoteliului vascular, reţine lichidul edemaţios în spaţiile interalveolare şi împiedică ieşirea acestuia în alveole. Formarea edemului interstiţial reprezintă un factor ce frânează evoluţia acestuia în edem alveolar şi prin mărirea presiunii hidrostatice a lichidului interstiţial, ceea ce sporeşte rezorbţia (intravazarea) lichidului edemaţios, iar diluţia proteinelor cu micşorarea presiunii oncotice în spaţiul interstiţial conduce la osmoza lichidului în direcţia patului vascular. Un mecanism compensator esenţial în edemul

pulmonar este intensificarea drenajului limfatic şi înlăturarea surplusului de lichid din spaţiile intercelulare.

Edemul pulmonar influenţează ventilaţia pulmonară prin reducerea spaţiului alveolar, iar diluarea surfactantului reduce elasticitatea parenchimului alveolar. Totodată, prezenţa lichidului edemaţios în alveole împiedică difuzia alveolo-capilară a gazelor, îndeosebi a oxigenului.

Congestia pulmonară. Congestia pulmonară (hiperemia arterială şi venoasă) are în calitate de verigă patogenetică principală mărirea presiunii sângelui în venele şi capilarele pulmonare cu dereglări circulatorii în circulaţia mică şi în vasele bronhiale din circulaţia mare.

Creşterea presiunii sângelui în bazinul arterei pulmonare, în capilarele şi venele pulmonare intensifică filtraţia lichidului vascular în interstiţiu şi alveole (transsudaţie, edem interstiţial şi alveolar). Edemul, la rându-i, micşorează complianţa alveolelor, măreşte rezistenţa difuziei gazelor, măreşte spaţiul mort alveolar (alveole, în care nu se efectuează difuzia), măreşte adausul venos cu hipoxemie şi hipercapnie arterială. În cazurile cronice, are loc degenerescenţa vaselor sanguine şi a alveolelor – pneumoscleroza, concreşterea vaselor cu ţesut conjunctiv, micşorarea capacităţii circulaţiei mici, hipertensiune în circulaţia mică, hiperfuncţia, hipertrofia şi incompetenţa ventriculului drept.

Congestia în venele bronhiale conduce la tumefierea mucoasei bronhiilor, îngustarea lumenului şi sporirea rezistenţei aerodinamice.

Un caz aparte de congestie pulmonară şi edem pulmonar este insuficienţa acută a ventriculului stâng – astmul cardiac.

Congestia pulmonară se traduce prin dispnee, hiperventilaţie, dereglări respiratorii restrictive şi obstructive, dereglarea difuziei gazelor.

Distresul respirator acut la adulţi. Distresul respirator acut ("pulmon de şoc", boala peliculelor hialinice) reprezintă un sindrom care include inflamaţia şi infiltraţia parenchimului pulmonar, mărirea permeabilităţii barierei alveolo-capilare, edem pulmonar alveolar, formarea de pelicule proteice ce acoperă suprafaţa alveolară. Letalitatea de pe urma sindromului este de cca 50%. Cauze ale distresului respirator acut sunt sindromul coagulării diseminate intravasculare, combustiile, traumatismele masive, şocul hemoragic, cardiogen, anafilactic, traumatic, aspiraţia lichidelor

(de ex., la înec), pneumoniile totale, transfuziile masive, microemboliile masive, agregarea intravasculară a celulelor sanguine, inactivarea surfactantului alveolar. Rezultatul acţiunii acestor cauze este creşterea considerabilă a permeabilităţii membranelor biologice, inclusiv a barierei alveolo-capilare, transvazarea abundentă şi inundarea alveolelor cu lichid intravascular bogat în proteine serice, inclusiv în fibrinogen. Coagularea ulterioară a proteinelor extravazate formează pelicule hialinice, care acoperă alveolele şi împiedică difuzia gazelor cu instalarea hipoxemiei grave ce nu cedează nici chiar la inhalarea oxigenului pur. Induraţia pereţilor alveolari reduce complianţa plămânului, iar inactivarea surfactantului conduce la colabarea lui şi formarea unor microatelectaze numeroase.

Distresul respirator acut la nou-născuţi. Distresul respirator acut la nou-născuţi are la bază doi factori patogenetici majori: ischemia parenchimului pulmonar şi insuficienţa producerii surfactantului alveolar.

Ischemia parenchimului alveolar cu hipoxie conduce la creşterea permeabilităţii membranelor biologice şi transvazarea abundentă a lichidului intravascular în spaţiile interstiţiale şi alveole. Proteinele ce se conţin în transvazat, inclusiv fibrinogenul, formează pelicule "hialinice" ce acoperă suprafaţa alveolară.

Surfactantul alveolar prinde să se sintetizeze începând cu săptămâna a 20-a antenatală, însă mai activ – după săptămâna a 35–36-a. Aceasta explică incidenţa mare a distresului respirator acut la prematuri. Până la naştere, volumul plămânilor copilului constituie cca 40 ml, iar la demararea respiraţiei externe – cca 200 ml. Primul inspir necesită învingerea forţelor de coeziune a alveolelor alipite şi a forţelor centripete ale tensiunii superficiale a lichidului intraalveolar. Primul inspir se efectuează fără concursul surfactantului şi necesită o presiune transpulmonară de cca 40 mm Hg. După dezlipirea alveolelor, produsă de primul inspir, intervine acţiunea surfactantului alveolar, care atenuează tensiunea superficială a alveolelor, micşorează efortul respirator necesar pentru destinderea alveolelor şi astfel facilitează mişcările respiratorii ulterioare. În insuficienţa surfactantului tensiunea superficială a alveolelor este mare, rezistenţa alveolelor la extindere este la fel mare, ceea ce necesită un efort respirator considerabil. La aceşti copii, după primul inspir, amplitudinea respiraţiei descreşte progresiv, în pofida contracţiilor

viguroase ale musculaturii respiratorii. Se pare că muşchii nu sunt în stare să desfacă plămânii rigizi. În funcție de gravitate, procesul durează 4–5 zile, iar letalitatea maximă se observă pe parcursul primelor 2 zile.

Formarea de pelicule hialinice pe suprafața alveolelor deregleează difuzia alveolo-capilară, provocând hipoxemie.

Concluzie. O consecință a afecțiunilor primare ale parenchimului pulmonar este restricția pulmonară intraparenchimală – reducerea volumului respirator proporțional cu reducerea volumului plămânilor, dezechilibrul ventilație-perfuzie, şuntul intrapulmonar, dereglarea difuziei oxigenului, hipoxemie moderată în repaus şi hipoxemie severă la efort fizic, insuficiență respiratorie restrictivă. Ca răspuns la hipoxemie survine hiperventilația pulmonară, care urmăreşte menținerea minut-volumului respirației în condițiile umplerii reduse a plămânilor prin accelerarea frecvenței.

Consecințele mai tardive sunt inflamația şi fibrozarea parenchimului, reducerea vasculaturii, concomitent cu mărirea rezistenței periferice în circulația mică, hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar.

Restricția plămânilor de orice geneză conduce la *insuficiență respiratorie restrictivă.* Afecțiunile restrictive ale plămânilor se caracterizează prin reducerea volumelor pulmonare: a volumului total, capacității vitale, volumului respirator şi volumului rezidual funcțional al plămânilor, concomitent cu păstrarea rezistenței normale a căilor aeroconductoare. În final se micşorează şi capacitatea totală de difuzie a plămânilor, se măreşte rezistenta vasculară. Clinic, insuficiența restrictivă se manifestă prin desaturația sângelui cu oxigen, în special, la efort fizic, cu toate consecințele.

34.1.1.5. Obstrucția căilor aeroconductoare superioare

Căile aeroconductoare servesc pentru pasajul aerului atmosferic până la alveole şi constituie sistemul aeroconductor (doar în bronhiolele respiratorii are loc parțial schimbul de gaze). Căile aeroconductoare constau din trahee, bronhii principali, lobari, segmentari, bronhiole terminale şi parțial din bronhiolele respiratorii. Ultimele se ramifică în 2–11 ducturi alveolare, care formează sacii alveolari, constituiți din alveole – unitățile funcționale ale schimbului de gaze.

Căile aeroconductoare sunt protejate de colabare de carcasul cartilaginos, prezent în bronhiile cu calibrul de până la circa 1 mm. Toate structurile sistemului aeroconductor până la ducturile alveolare conţin muşchi netezi şi doar alveolele nu posedă contractibilitate. Bronhiolele terminale şi cele respiratorii sunt dotate cu muşchi netezi, însă sunt lipsite de suportul mecanic cartilaginos, ceea ce face posibilă spasmarea lor completă, aşa cum se întâmplă în astmul bronşic.

Căile aeroconductoare posedă o rezistenţă mecanică aerodinamică. Luând în considerare faptul că mişcarea aerului prin căile aeroconductoare poartă un caracter predominant laminar (doar în locurile ramificaţiilor, ale îngustărilor sau lărgirilor mişcarea devine turbulentă), ea poate fi descrisă prin ecuaţia Hagen - Poiseuille:

$$R=\frac{\Delta P}{Q},$$

unde ΔP este diferenţa dintre presiunea atmosferică şi cea intraalveolară, Q – viteza volumetrică a aerului inspirat, R – rezistenţa aerodinamică. Rezistenţa aerodinamică depinde şi de densitatea aerului inspirat: de exemplu, aerul comprimat are o densitate mai mare, şi din această cauză opune o rezistenţă mai mare decât cea a aerului la presiunea atmosferică normală. Or, rezistenţa aerodinamică a căilor respiratorii este un indice variabil, care depinde de diametrul căilor respiratorii (creşte la îngustarea bronhiilor), de densitatea aerului (creşte paralel cu presiunea), de caracterul mişcării aerului (creşte la trecerea de la mişcarea laminară la cea turbulentă), de viteza volumetrică a aerului (creşte proporţional cu mărirea vitezei). Toate acestea determină faptul că la respiraţia liniştită rezistenţa aerodinamică a căilor respiratorii este mai mică decât forţa elastică a plămânilor, din care cauză expiraţia se efectuează în mod pasiv. La respiraţia energică şi accelerată rezistenţa aerodinamică depăşeşte forţa elastică a plămânilor, ceea ce necesită energie suplimentară pentru efectuarea expiraţiei forţate. Rezistenţa aerodinamică, concomitent cu rezistenţa elastică a alveolelor şi rezistenţa neelastică a ţesuturilor toracelui, determină efortul respirator – lucrul mecanic efectuat de musculatura respiratorie.

Forma majoră a dereglărilor funcţiei căilor respiratorii este obstrucţia.

Obstrucție se numește mărirea rezistenței căilor aeroconductoare, care împiedică sau face imposibilă ventilația pulmonară – survine insuficiența respiratorie obstructivă. Obstrucția căilor respiratorii se clasifică în funcție de localizarea anatomică și gradul îngustării (stenozei) și în funcție de biomecanica respiratorie:

1) obstrucția ce dereglează concomitent inspirația și expirația;

a) strictura sau compresia căilor respiratorii superioare extra- și intratoracice;

b) spasmul cu obstrucția căilor respiratorii mici (bronșita obstructivă cronică, astmul bronșic);

2) obstrucția labilă, care depinde de faza și particularitățile respirației (inspirația sau expirația energică):

a) obstrucția predominant inspiratorie (paralizia coardelor vocale, traheomalaceea în partea extratoracică);

b) obstrucția predominant expiratorie (colapsul traheei în traheomalaceea intratoracică, colapsul bronhial sau bronhiolar în emfizemul pulmonar).

În obstrucția căilor aeroconductoare are loc sporirea rezistenței torentului de aer, ceea ce necesită un efort respirator mărit. Astfel, la micșorarea razei bronhiei de 2 ori, rezistența crește de 16 ori. Din această cauză, chiar și o reducere neesențială a lumenului căilor aeroconductoare antrenează o creștere substanțială a rezistenței. În acest context, un pericol deosebit îl prezintă căile aeroconductoare proximal de bifurcația traheei, pe seama cărora revine cca 80% din rezistența totală a arborelui bronhial.

Obstrucția laringelui sau traheei (corpi străini, tumori, edem) antrenează dereglări letale de ventilație – asfixia. *Asfixia* reprezintă insuficiența respiratorie acută, caracterizată prin dereglarea aportului de oxigen (hipoxemie) și a eliminării dioxidului de carbon (hipercapnie). În evoluția asfixiei se evidențiază câteva perioade. Prima perioadă se manifestă prin respirație accelerată și profundă cu prevalarea inspirului – dispnee inspiratorie. Perioada a doua se caracterizează prin micșorarea progresivă a frecvenței respirației cu păstrarea amplitudinii maxime și prevalarea expirului – dispnee expiratorie. În perioada a treia, concomitent cu scăderea frecvenței, se diminuează și amplitudinea respirației; această perioadă conduce consecvent la stopul respirator (pauza terminală), urmat de restabilirea de scurtă durată a respirației (respirație agonală, terminală,

gasping), după care se finalizează cu sistarea definitivă a respirației – moartea clinică.

În obstrucția bronhiilor mari (de exemplu, la creșterea endobronhială a tumorii) ventilația regiunii respective a plămânului (lobului, segmentului) este întreruptă, aerul sechestrat se rezorbe și plămânul colabează – survine atelectazia obstructivă.

34.1.1.5. Obstrucția căilor aeroconductoare inferioare

Obstrucția bronhiolelor este veriga patogenetică principală a astmului bronșic și bronșitei cronice obstructive. Se caracterizează prin îngustarea căilor respiratorii mici (bronhii subsegmentari și bronhiolele terminale), îngustare provocată de spasmul acestora, de acumularea mucusului și de tumefierea mucoaselor. În plus, expirația este însoțită de o obstrucție suplimentară, patogenia căreia constă în faptul că aceleași căi aeroconductoare mici sunt lipsite de suportul cartilaginos, din care cauză presiunea excesivă, care se creează în plămâni în timpul expirației, le compresează până la gradul de colaps total. Același rol îl joacă și picătura de mucus situată în orificiul bronhiolei, care se comportă ca o supapă – în timpul inspirației este deplasată în direcția alveolelor, ceea ce nu împiedică inspirul, iar în timpul expirației este retrasă în bronhiolă, pe care o obstruează, împiedicând expirul. Orice dereglare cronică a expirației conduce la hiperinflația plămânilor și mărirea volumului de aer rezidual – emfizem pulmonar.

Rezumativ, insuficiența obstructivă a respirației se caracterizează prin mărirea rezistenței căilor aeroconductoare la inspirație sau expirație, prin dispnee inspiratorie sau expiratorie, micșorarea rezervelor respiratorii, mărirea capacității reziduale funcționale, hipoventilație alveolară, compresia regiunilor pulmonare hipoventilate, vasoconstricție și creșterea rezistenței vasculare în regiunile neventilate.

Astmul bronșic sau hiperreactivitatea căilor aeroconductoare reprezintă un proces inflamator cronic al căilor aeroconductoare cu rolul patogenetic predominant al celulelor – mastocite, eozinofile, T-limfocite, macrofagi, neutrofile și celule epiteliale. La persoanele susceptibile inflamația cauzează episoade recurente de dispnee, respirație jenantă, tuse, în special, noaptea sau dimineața.

Patogenia astmului este complexă şi include 3 componente: inflamaţia căilor aeroconductoare, obstrucţia intermitentă şi hipersensibilitatea bronhială.

Inflamaţia căilor aeroconductoare în astmul bronşic poate fi acută, subacută sau cronică, iar prezenţa edemului sau mucusului contribuie la obstrucţia şi hiperreactivitatea bronhiilor. Principalele celule identificate în inflamaţia căilor aeroconductoare, care elimină mediatori inflamatori şi alergici, sunt mastocitele şi eozinofilele (secretă histamina, factori chimiotactici, leucotriene, prostaglandine, proteine cationice), macrofagii, T-limfocitele activate, care menţin procesul inflamator prin eliminarea de citokine, fibroblaştii, epioteliocitele, celulele endoteliale, care contribuie la cronicizarea procesului. Asemenea factori, cum ar fi moleculele adeziunii (selectinele, integrinele), au rol în direcţionarea procesului inflamator în căile aeroconductoare. În consecinţă, are loc infiltraţia peretelui bronhiolelor cu celule mononucleare şi eozinofile, hipertonusul musculaturii netede bronhiale, hipersecreţia de mucus, descuamarea epiteliului, hiperplazia muşchilor netezi şi remodelarea căilor aeroconductoare.

Obstrucţia căilor aeroconductoare în astmul bronşic este cauzată de bronhoconstricţie, edem, formarea de dopuri mucoase, remodelarea (deformarea, îngustarea) căilor aeroconductoare. Gradul reversibilităţii obstrucţiei este o funcţie a modificărilor structurale în căile respiratorii provocate de inflamaţie.

Hiperreactivitatea căilor aeroconductoare generează răspunsul spasmatic exagerat nespecific al bronhiilor la numeroşi stimuli (temperatura şi umiditatea aerului inspirat, poluanţi atmosferici, efort fizic, psihogenii). De regulă, severitatea clinică a astmului corelează cu gradul de hipersensibilitate a bronhiilor.

Există, de asemenea, şi astmul (mai corect bronhospasmul) de efort, patogenia căruia este controversată. Astmul de efort este condiţionat de exerciţii sau activitatea fizică viguroasă. În acest caz, efortul fizic serveşte în calitate de trigger pentru spasmul acut al bronhiilor cu reactivitatea sporită. Se întâlneşte la persoanele cu astm, dar şi la cei cu atopie, rinită alergică, cistită fibrotică şi chiar la persoanele sănătoase. Această formă de astm este deseori ignorată de clinicieni. Boala este, probabil, mediată de pierderea

de apă şi căldură din căile respiratorii. Astfel, căile respiratorii superioare suportă temperatura aerului inspirat egală cu 37°C şi umiditatea de 100%. În hiperventilaţia evocată de efort fizic (sau în hiperventilaţia emotivă) nasul nu este în stare să asigure tranzitul necesar de aer, din care cauză persoanele respiră prin gură, ceea ce nu umezeşte şi nu încălzeşte destul aerul inspirat şi provocă bronhospasmul. Lavajul bronhoalveolar în aceste cazuri nu demonstrează creşterea mediatorilor inflamatori.

Or, în afecţiunile obstructive iniţial este păstrat întreg potenţialul funcţional al sistemului respirator (suscitarea şi realizarea efortului respirator, complianţa şi elasticitatea structurilor), cu excepţia capacităţii aeroconductoare a plămânilor – are loc mărirea rezistenţei căilor aeroconductoare. Ulterior instalării dishomeostaziilor gazoase şi acido-bazice se dereglează funcţia centrului respirator cu escaladarea proceselor patologice până la inhibiţia centrului şi stopul respirator.

O consecinţă comună pentru obstrucţia căilor aeroconductoare superioare şi inferioare este insuficienţa respiratorie obstructivă.

34.1.1. Manifestările şi consecinţele dereglării ventilaţiei pulmonare

Dereglarea ventilaţiei pulmonare se manifestă funcţional prin modificări stereotipe, principalele fiind hipoventilaţia alveolară centrală, hipoventilaţia secundară, hiperventilaţia, apneea nocturnă, apneizia, respiraţia periodică, dezechilibrul ventilaţie / perfuzie, hiperventilaţia spaţiului mort, dispneele, alcaloza şi acidoza respiratorie, insuficienţa respiratorie.

Apneea nocturnă include două noţiuni: apneea obstructivă şi apneea centrală. Apneea obstructivă este cauzată de obstrucţia la nivelul faringelui (colaps faringeal), iar apneea centrală survine prin slăbirea controlului nervos al respiraţiei. Obstrucţia recurentă a căilor respiratorii superioare în somn reprezintă o interacţiune complexă a mecanismelor anatomice, fiziologice şi neuromusculare – faringele mic şi compliant, presiunea transmurală de colabare generată de presiunea subatmosferică intralumenală mai mică decât presiunea extralumenală, obezitatea, craniul brahicefalic, polipi, deviaţii septale, tumori, traume, stenoză. Se caracterizează prin episoade repetitive de apnee (mai mult de 10 sec, însă rareori mai mult de 2 min) în asociere cu desaturaţia sângelui cu oxigen,

hipoxie, trezire din somn, sforăit, hipersomnolență ziua. Patogenia apneei centrale nu este cunoscută. Se ştie doar că în apneea obstructivă se fac eforturi ventilatoare, iar în cea centrală efortul ventilator lipseşte.

Hipoventilaţia pulmonară centrală poate avea un caracter idiopatic sau este în relaţie cu afecţiunile centrului respirator şi ridicarea pragului de excitaţie a acestuia. Sindromul hipoventilator secundar se întâlneşte la obezi (hipoventilaţia de zi), iar sindromul hipoventilator primar (sindromul Piquic) se observă la persoanele fără obezitate.

Apneizie se numeşte respiraţia cu inspir prelungit, convulsiv şi cu întârzierea expirului. Patogenia acestei forme de dereglare a ventilaţiei pulmonare constă în discordanţa interrelaţiilor antagoniste ale centrului inspirator şi celui expirator şi a activităţii centrului pneumotactic, iar rezultatul este inhibiţia tardivă a inspirului.

Respiraţia periodică se caracterizează prin întreruperea repetată, periodică de scurtă durată (cca 20 sec.) a respiraţiei. În mod normal, la concentraţia constantă de oxigen în sânge volumul respirator şi frecvenţa respiraţiei în stare de veghe variază în limite mici cu modificări ale presiunii oxigenului în sânge ce nu depăşesc 2–3 mm Hg. În somn sau la sedaţie, respiraţia devine mai atenuată şi iregulară – au loc modificări periodice ale amplitudinii şi frecvenţei respiraţiei determinate de micşorarea sensibilităţii centrului respirator la stimulii fiziologici, mărirea pragului de excitaţie a acestuia, ceea ce necesită un grad mai elevat de hipoxemie şi hipercapnie şi, respectiv, o perioada mai lungă pentru atingerea valorilor pragale. Acest fenomen de iregularitate a respiraţiei devine şi mai pronunţat în cazul dezechilibrului dintre perfuzie şi ventilaţie (la pacienţii cu emfizem pulmonar sau obstrucţia bronhilor), hipoxemie arterială şi se manifestă în repaus, dar mai ales în somn sau la sedaţie. În aceste cazuri survine respiraţia periodică, caracterizată prin intermitenţa respiraţiei cu perioade de apnee mai lungi decât intervalul dintre două cicluri respiratorii în repaus.

Respiraţia periodică *Kussmaul* în forma de respiraţie adâncă şi ritmică reprezintă hiperventilaţia compensatorie în cazul acidozei metabolice – de exemplu, în coma cetodiabetică, insuficienţa renală cu uremie.

Respirația periodică *Cheyne-Stokes* se caracterizează prin grupuri de mişcări respiratorii cu variații regulate ale profunzimii respirației de la minimum la maximum, întrerupte de perioade de apnee. Aceasta este o formă de hiperventilație şi se observă în cazurile în care excitabilitatea centrului respirator este micşorată, retroreglarea (*feed-back-ul*) centrului respirator întarzie şi este necesară o cantitate mai mare de impulsuri nervoase de la receptori (şi, respectiv, un grad mai mare de hipoxemie sau hipercapnie) pentru a suscita inspirația, ceea ce explică perioadele de apnee.

Dereglarea raportului ventilație / perfuzie este o manifestare generală a restricției şi obstrucției pulmonare. Schimbul efectiv de gaze dintre sângele circulației mici şi aerul alveolar necesită două condiții asociate: ventilația alveolelor şi perfuzia capilarelor alveolare. Chiar şi în respirația normală nu toate alveolele sunt ventilate în aceeaşi măsură. La fel şi perfuzia sanguină a plămânilor nu este uniformă pentru toate regiunile anatomice ale plămânilor. De exemplu, la persoanele sănătoase în repaus lobii inferiori ai plămânilor sunt mai bine ventilați decât cei apicali, în schimb, lobii apicali sunt mai bine perfuzați. Din această cauză, raportul dintre ventilație şi perfuzie nu este egal cu 1 pentru toate regiunile plămânilor, după cum rezultă din calcule teoretice pentru ambii plămâni (minut-volumul ventilației alveolare egal cu 5,1 litri/min raportat la debitul sanguin al circulației mici egal cu circa 5 litri/ min). În realitate, la barbații adulți raportul total ventilație / perfuzie pentru ambii plămâni este egal în medie cu 0,85 în repaus. O explicație parțială a coeficientului micşorat este faptul că în repaus nu toate alveolele pulmonare sunt perfuzate. La un efort fizic, în hipoxie, ventilația alveolară sporeşte în proporție mai mare decât perfuzia, ceea ce conduce la mărirea coeficientului; din contra, în hipoventilație coeficientul se micşorează.

În patologia sistemului respirator se instalează diferite variante de dereglări ale raportului ventilație/perfuzie. Procesele patologice cu staționarea aerului alveolar (de exemplu, obstrucția bronhiilor şi atelectazia obstructivă) conduc la instalarea în alveolele neventilate a echilibrului difuzional staționar la nivelul valorii compoziției gazoase a sângelui venos (40 mm Hg de oxigen şi 46 mm Hg de dioxid de carbon) – or, sângele nu se arterializează. În procesele patologice cu staționarea hemocirculației în circulația mică (de exemplu, embolia unei ramuri a arterei pulmonare) difuzia se echilibrează

staţionar la nivelul valorilor sângelui arterial (95 mm Hg de oxigen şi 40 mm Hg de dioxid de carbon), însă sângele arterializat nu parvine în circulaţia mare.

Astfel, schimbul de gaze nu se efectuează în alveolele neventilate, dar perfuzate, în alveolele ventilate, dar neperfuzate şi în alveolele neventilate şi neperfuzate. Totalitatea alveolelor enumerate constituie *spaţiul mort funcţional*, care împreună cu *spaţiul mort anatomic* formează spaţiul mort total. Efectul final al dereglării raportului ventilaţie / perfuzie este hipoxemia arterială.

În condiţii patologice disbalanţa dintre ventilaţie şi perfuzie poate avea două aspecte cu acelaşi rezultat final: ventilaţia săracă (sau zero) în plămânii perfuzaţi (de exemplu, în atelectazie) şi perfuzie săracă (sau zero) în plămânii ventilaţi (de exemplu, în şuntul arterio-venos dreapta- stânga).

Modificările ventilaţiei şi perfuziei pot apărea şi în regiuni discrete ale plămânilor (lobi, segmenţi, lobuli ş. a.), formând patru variante principale: a) ventilaţie normală / perfuzie normală; b) ventilaţie normală / perfuzie săracă; c) ventilaţie săracă / perfuzie normală şi d) ventilaţie săracă / perfuzie săracă.

Cea mai frecventă cauză a raportului patologic ventilaţie / perfuzie este mărirea rezistenţei căilor respiratorii cu emfizem delimitat (alveolele hiperumflate nu pot "expira") şi micşorarea complianţei (extensibilităţii) alveolelor (de ex., compresia din direcţia pleurei, fibroza parenchimului pulmonar) – alveolele colabate nu pot "inspira". Prezenţa în vecinătate a alveolelor hipo- şi hiperventilate cauzează scăderea concentraţiei oxigenului în sânge, însă puţin influenţează concentraţia dioxidului de carbon. Aceasta se explică prin faptul că hiperventilaţia declanşată de hipercapnie asigură eliminarea efectivă a dioxidului de carbon, însa nu compensează deficitul de oxigen. De menţionat că hipoventilaţia alveolelor induce prin intermediul reflexului alveolo-capilar spasmul vaselor alveolare şi micşorarea perfuziei în aceleaşi alveole neventilate.

Consecinţele ventilaţiei şi perfuziei neuniforme sunt:

1) hipoxemia arterială alături de normocapnie (la efort fizic hipoxemia scade);

2) dereglarea regională a perfuziei plămânilor cauzată de reflexul alveolo-capilar în alveolele neventilate;

3) mărirea spaţiului mort funcţional;

4) micşorarea complianţei dinamice şi mărirea frecvenţei respiraţiei;

5) hipoxemia arterială care sporeşte în somn (în respiraţia atenuată distribuţia gazelor în diferite regiuni pulmonare devine şi mai neuniformă).

Hiperventilaţia spaţiului mort. Volumul total al sistemului aeroconductor, începând cu traheea şi terminând cu bronhiolele terminale, constituie *spaţiul mort anatomic*, deoarece aici nu se efectuează schimbul alveolo-capilar de gaze. Valoarea absolută a spaţiului anatomic mort este egală la adulţi cu circa 150 ml şi reprezintă o mărime constantă pentru diferite regimuri de respiraţie (profundă, superficială, frecventă, rară). O importanţă fiziologică mai mare are valoarea relativă a acestui spaţiu în raport cu volumul respirator variabil. Astfel, în repaus, la o respiraţie cu o amplitudine normală şi cu volumul respirator egal cu 500 ml, spaţiul mort anatomic egal cu 150 ml constituie aproximativ 30% din volumul respirator. La o respiraţie profundă cu volumul respirator egal cu 3000 ml, acelaşi spaţiu mort de 150 ml va constitui doar 5%, iar la o respiraţie superficială cu volumul respirator egal cu 150 ml acelaşi spaţiu mort va constitui deja 100%. În ultimul caz este ventilat doar spaţiul mort, ceea ce echivalează cu asfixia.

Concomitent cu spaţiul mort anatomic, există şi noţiunea de *spaţiu mort funcţional*, care cuprinde totalitatea de alveole neventilate/neperfuzate, neventilate/perfuzate, ventilate/neperfuzate, în care, de asemenea, nu se efectuează schimbul de gaze. Spaţiul mort funcţional calculat prin pCO_2 în sânge este egal în repaus cu 35% din volumul respirator, iar la efort fizic viguros – cu 20%.

Hiperventilaţia spaţiului mort survine fie la dereglarea primară a ventilaţiei pulmonare, fie la dereglarea primară a perfuziei pulmonare. Cauzele principale ale hiperventilaţiei spaţiului mort sunt următoarele:

1) torentul inegal de aer în regiunile adiacente hipo- şi hiperventilate cu redistribuirea torentului în direcţia porţiunilor hiperventilate; în rezultat, regiunile hipoventilate sunt şi mai mult sărăcite de aer;

2) ventilaţia alveolelor neperfuzate sau ventilaţia alveolelor cu o rezistenţă mare difuzională, în care schimbul de gaze este blocat; ulterior în mod reflex şi prin acţiuni locale ale serotoninei, histaminei survine

bronhoconstricția aleveolelor neperfuzate cu micşorarea ventilației – astfel, aceste alveole devin nu numai neperfuzate, ci şi neventilate;

3) atelectazie – perfuzia alveolelor neventilate; ulterior, la diminuarea presiunii oxigenului în alveole mai jos de 60 mm Hg, în mod reflex survine spasmul vaselor în alveolele neventilate concomitent cu micşorarea ulterioară a perfuziei – astfel, aceste alveole devin nu numai neventilate, ci şi neperfuzate;

4) lărgirea şi ventilația predominantă a zonelor de tranzit aerian (alveolele respiratorii şi ducturile alveolare), cu hipoventilația alveolelor (de exemplu, în emfizemul centrolobular).

Efectul lărgirii şi hiperventilației spațiului mort funcțional constă în micşorarea proporțională a ventilației spațiului efectiv, în care se efectuează schimbul de gaze. La rândul său, hipoventilația spațiului efectiv reduce capacitatea totală de difuzie a plămânilor, ceea ce antrenează hipoxemia şi hipercapnia arterială.

Dispneea. Dispneea este modificarea ritmului, amplitudinii şi frecvenței respirației externe, concomitent cu sporirea efortului musculaturii respiratorii; dispneea este însoțită de senzația subiectivă a insuficienței de aer (lipsa satisfacției de la respirație). Dispneea poate fi permanentă, inclusiv în repaus sau doar la efort fizic.

În funcție de cauzele declanşatoare, dispneea poate fi centrală, pulmonară, extrapulmonară (cardiacă şi extracardiacă).

Dispneea centrală este rezultatul modificării excitabilității centrului respirator şi al interrelațiilor dintre centrul inspirator, expirator şi pneumotactic. Factorii patogenetici ai dispneei pulmonare sunt mărirea rezistenței căilor aeroconductoare (obstrucția), micşorarea complianței pulmonare (restricția), hiperventilația spațiului mort, hiperventilația în caz de hipoxemie pulmonară. Patogenia dispneei cardiace rezidă în insuficiența debitului cardiac (absolută în repaus sau relativă în raport cu necesitățile metabolice crescute), hipoxemie severă în caz de şunt dreapta-stanga etc. Factorii patogenetici ai dispneei extracardiace sunt hipoxiile de orice origine (în afară de cea cardiacă), anemiile şi acidoza metabolică.

Pentru toate formele de dispnee sunt caracteristice devierile compoziției gazoase a sângelui (hipoxemie, hipercapnie, acidoză).

Caracteristicele esențiale ale dispneei sunt specifice pentru fiecare formă concretă. Astfel, specifice pentru dispneea pulmonară sunt modificările rezistenței aerodinamice, ale complianței plămânilor, modificarea capacității totale şi volumelor plămânilor. Dispneea extracardiacă (în anemii de diferită etiologie) se caracterizează prin micşorarea concentrației de hemoglobină, a presiunii oxigenului în sângele arterial, mărirea conținutului de hemoglobină redusă, micşorarea pH-ului, micşorarea bicarbonatului standard. Dispneea cardiacă este asociată cu micşorarea debitului cardiac şi a diferenței arteriovenoase de oxigen şi dioxid de carbon.

Dispneele evoluează în formă de respirație frecventă şi profundă, frecventă şi superficială, profundă şi rară.

Respirația profundă și accelerată (hiperpneea) este rezultatul sporirii excitabilității centrului respirator în hipoxemie, hipercapnie, acidoză nerespiratorie. Apare la efort fizic, hipoxie de orice origine, stres psihoemoțional. Hiperpneea are un caracter adaptativ sau compensator, determinat de hiperventilația alveolară, creşterea volumului respirator şi a minut-volumului respirației, de ameliorarea hemodinamicii în circulația mică. Hiperpneea poate conduce şi la modificări dishomeostatice (hipocapnie, alcaloză respiratorie).

Respirația frecventă superficială (polipneea) are la bază inhibiția prematură prin feed-back a inspirului. Apare în atelectazie pulmonară, hipertensiune intrapleurală, reducția capacității vitale a plămânilor, prezența în alveole a lichidelor, pneumonie. În polipnee se instalează hipoventilația alveolară – scade volumul respirator, concomitent cu creşterea relativă a volumului spațiului mort anatomic, se micşorează minut-volumul respirației, ceea ce conduce la hipoxemie. O dată cu aceasta, diminuează presiunea negativă intrapleurală, ceea ce nu favorizează returul venos spre cord. În plus, dezavantajul repirației accelerate şi superficiale este majorarea efortului respirator concomitent cu scăderea randamentului, consumul ineficient de energie şi, în final, aprofundarea hipoxiei.

Respirația rară și profundă (bradipneea) este rezultanta creşterii excitabilității centrului respirator în combinație cu inhibiția tardivă prin feed-back al inspirului. Poate apărea la mărirea rezistenței căilor aeroconductoare (stenoza), în hipoxia gravă şi durabilă. Respirația rară

şi profundă are un caracter compensator (creşterea volumului respirator menţine minut-volumul respiraţiei rare). Avantajul respiraţiei profunde şi rare este randamentul sporit al efortului respirator. Odată cu micşorarea amplitudinii, bradipneea conduce la micşorarea ventilaţiei pulmonare şi la insuficienţa respiratorie.

În dispnee se stabileşte un raport modificat dintre fazele ciclului respirator cu predominarea inspirului (*dispnee inspiratorie*, de exemplu, în stenoza căilor aeroconductoare superioare) sau a expirului (*dispnee expiratorie*, de exemplu, în astmul bronşic).

Un simptom caracteristic subaprovizionării organismului cu oxigen, care însoţeşte dispneea, este cianoza. ***Cianoza*** este coloraţia albăstrie a pielii şi mucoaselor (buzelor, urechilor), unghiilor, indusă de mărirea concentraţiei de hemoglobină redusă (neoxigenată) în sângele capilar (mai mare de 45 g/litru, ceea ce constituie cca 25% din toată hemoglobina disponibilă). De menţionat că gradul cianozei depinde şi de conţinutul sângelui în reţeaua de capilare subpapilare. Astfel, în hipoxemia arterială asociată de eritrocitoză compensatorie cianoza este mai pronunţată, în timp ce în anemii şi hemoragii cianoza este mai puţin pronunţată. Cauzele cele mai frecvente ale cianozei la copii sunt malformaţiunile cardiovasculare, iar la adulţi – bronşita obstructivă şi emfizemul pulmonar.

Hipoventilaţia alveolară

Un indice cantitativ al ventilaţiei pulmonare este concentraţia de dioxid de carbon în aerul alveolar. Dioxidul de carbon, format în metabolismul acizilor graşi şi al carbohidraţilor, este exhalat de plămâni în mod homeostatic cu menţinerea presiunii acestui gaz în sângele arterial şi aerul alveolar la valoarea de 39–41 mm Hg, ceea ce corespunde cu *normoventilaţia*. Respectiv, micşorarea sau creşterea valorii acestui indiciu este interpretată ca hipeventilaţie şi hipoventilaţie.

Hipoventilaţia alveolară este reducerea minut-volumului respiraţiei ulterior micşorării amplitudinii, frecvenţei respiraţiei sau a ambilor indici concomitent. Se caracterizează prin creşterea presiunii parţiale a dioxidului de carbon în aerul alveolar mai sus de 41 mm Hg. Deficitul ventilaţiei în raport cu necesităţile actuale ale organismului conduce la mărirea concentraţiei de dioxid de carbon şi micşorarea concentraţiei de oxigen în

aerul alveolar în sângele arterial (hipercapnie şi hipoxemie). În funcţie de patogenie, hipoventilaţia este de tip restrictiv şi obstructiv.

În clinică se evidenţiază mai multe forme de hipoventilaţie – centrală primară şi secundară, restrictivă, obstructivă.

În hipoventilaţia alveolară centrală *primară*, patogenia căreia nu este cunoscută, SNC nu integrează semnalele de la chimioreceptorii periferici care funcţionează normal, în schimb, aceste persoane pot în mod voluntar să provoace hiperventilaţia şi să normalizeze presiunea oxigenului şi a dioxidului de carbon în aerul alveolar şi în sânge.

Cauzele hipoventilaţiei centrale *secundare* pot fi depresia reglării centrale (droguri, substanţe pentru narcoză, benzodiazepine, barbiturice), afecţiunile cerebrale (encefalită, traume, dereglări în nevrax).

Frecvente sunt cazurile de hipoventilaţie *restrictivă*, provocată de restricţia pulmonară extraparenchimală şi intraparenchimală. În dereglările neuro-musculare este redusă capacitatea vitală şi rezerva expiratorie ulterior slăbiciunii muşchilor respiratori. Volumul rezidual se păstrează.

În deformaţiile cutiei toracice hipoventilaţia apare consecutiv micşorării complianţei cutiei toracice cu reducerea inspiraţiei. Spaţiul mort alveolar nu este mărit, însă raţia volum mort-volum respirator este mărită, datorită reducerii volumului inspirator.

O formă particulară şi frecvent întâlnită a hipoventilaţiei este obezitatea. S-a stabilit că pacienţii obezi manifestă o incidenţă sporită de defecte ventilatorii restrictive – capacitatea totală a plămânilor este redusă cu 20%, iar ventilaţia maximă – cu 40%, efortul respirator este mărit, producţia de dioxid de carbon sporită, complianţa pulmonară scăzută. Şi totuşi, în pofida particularităţilor expuse, cel mai important factor patogenetic al hipoventilaţiei la obezi este, se pare, defectul în controlul central al respiraţiei, şi anume reactivitatea scăzută la dioxidul de carbon şi hipoxie.

În bolile obstructive cronice hipoventilaţia alveolară obstructivă este secundară mai multor mecanisme: micşorării volumului expirator forţat mai jos de 1L pe secundă, micşorării reactivităţii receptorilor la hipoxie şi hipercapnie, micşorării volumului inspirator, disfuncţiei diafragmului, fatigabilităţii musculare, hiperinflaţiei.

Consecințele principale ale hipoventilației alveolare sunt determinate patogenetic de doi factori: hipoxia alveolară și hipercapnia alveolară.

Hipoxia alveolară antrenează hipoxemia arterială. Hipoxemia cronică conduce la stimularea secreției de către rinichi a eritropoietinelor și intensificarea eritropoiezei, mărirea masei de eritrocite circulante, hipervolemie policitemică, hemoconcentrație, mărirea hematocritului și a vâscozității sângelui, dereglări microcirculatorii, pericolul trombozei și emboliei. O dată cu diminuarea presiunii oxigenului, în alveole se declanșează refexul alveolo-vascular, care contractă vasele sanguine, sporește rezistența vasculară pulmonară și conduce la hipertensiune în circulația mică chiar și în cazul debitului cardiac normal. Ulterior, hipertensiunea în circulația mică poate fi cauza cordului pulmonar (hiperfuncția, hipertrofia și, eventual, insuficiența ventriculului drept).

Mărirea concentrației de dioxid de carbon în alveole conduce la hipercapnie arterială, ceea ce antrenează dilatarea vaselor cerebrale și sporirea debitului sanguin cerebral. Irigarea abundentă a creierului conduce la hiperproducția lichidului cefalo-rahidian concomitent cu mărirea volumului și presiunii intracraniene. De menționat că în acest fenomen rolul patogenetic îi aparține anume hipercapniei, deoarece restabilirea normoxemiei prin inhalarea oxigenului nu restabilește tensiunea intracraniană până când nu este restabilită concentrația dioxidului de carbon. Din cauză că hipoxemia provoacă o ușoară mărire a debitului coronarian, hipoventilația alveolară rareori conduce la insuficiență coronariană.

Hipercapnia este sinonimul acidozei respiratorii. În cazurile cronice ea este parțial compensată de bicarbonatul standard. Sporirea capacității sistemelor tampon rezultă din modificarea raportului natriu / clor în favoarea natriului. De menționat că în condițiile de hipoventilație alveolară sensibilitatea centrului respirator la acțiunea dioxidului de carbon și a ionilor de hidrogen este scăzută. În aceste condiții mai importantă devine reglarea respirației prin acțiunea oxigenului asupra corpusculilor carotidieni. Din această cauză, inhalarea oxigenului curat în hipoventilația alveolară cronică lichidează hipoxemia și poate aboli reglarea respirației prin corpusculii carotidieni, ceea ce reduce și mai mult ventilația alveolară până la apnee, amplifică hipercapnia și acidoza respiratorie. Același efect are și administrarea sedativelor,

substanțelor narcotizante, care chiar și în doze terapeutice pot conduce la supresia respirației. Din această cauză, administrarea sedativelor și oxigenoterapia hipoventilației alveolare necesită monitoringul perpetuu al respirației.

Hipoventilația alveolară este, de regulă, asociată de dereglări ale ventilației / perfuziei, din care cauză hipoxemia poate fi mai severă decât hipercapnia.

Acidoza respiratorie este un proces patologic integral, provocat de hipoventilația alveolară. Din cauză că producția de dioxid de carbon decurge intens, hipoventilația pulmonară conduce la ridicarea promptă a presiunii lui în sângele arterial (hipercapnia). Surplusul de dioxid de carbon conduce la micșorarea raportului HCO_3^- și $PaCO_2$ (presiunea dioxidului de carbon în sângele arterial) și scăderea pH. Hipercapnia și acidoza respiratorie survine în cazul în care ventilația pulmonară și eliminarea dioxidului de carbon din plămâni este mai puțin intensă decât producția acestuia în țesuturi.

Acidoza respiratorie poate fi acută și cronică. Acidoza respiratorie *acută* apare la dereglări severe ale ventilației și este provocată de depresia centrului respirator în boli și intoxicații, dereglări neuromusculare (miastenia gravis, scleroza laterală amiotrofică, miodistrofia), de obstrucția căilor aeroconductoare (astm bronșic, afecțiuni pulmonare cronice obstructive în faza de exacerbație). În acidoza respiratorie acută presiunea dioxidului de carbon în sângele arterial ($PaCO_2$) este mai mare de 47 mm Hg (hipercapnia), iar pH-ul mai mic de 7,35 (acidemia). În acidoza respiratorie acută compensarea apare în 2 etape: inițial (timp de 1 oră) are loc compensarea prin sistemele tampon celulare, ceea ce mărește bicarbonatul seric (HCO_3^-) doar cu 1 mEq L pentru fiecare 10 mm Hg de $PaCO_2$. Etapa a 2-a, care apare în 3–5 ore după instalarea acidozei, reprezintă compensarea renală prin excreția sporită a acidului carbonic și reabsorbția mărită de bicarbonat. În această perioadă, bicarbonatul plasmei crește cu 3,5 mEq L pentru fiecare 10 mm Hg de $PaCO_2$.

Acidoza respiratorie *cronică* este secundară afecțiunilor pulmonare cronice obstructive. În acest caz, hipoventilația include mai multe mecanisme patogenetice, inclusiv scăderea reactivității la hipoxie și hipercapnie, mărirea coeficientului ventilație-perfuzie prin lărgirea spațiului mort, diminuarea

funcției diafragmului, obezitate, defecte ventilatoare restrictive (fibroza interstițială, deformațiile cutiei toracice). În acidoza respiratorie cronică are loc hipercapnia cu pH aproape normal compensat de rinichi, dar cu mărirea bicarbonatului seric (HCO_3^-).

Manifestările clinice ale acidozei respiratorii nu sunt specifice și constau din cianoză (hipoxemia), depresie mintală, edemul retinei (papiledem). Compoziția gazoasă a sângelui: acidemia, pH-ul mai mic de 7,35, $PaCO_2$ > 47 mm Hg, hipoxemia, mărirea bicarbonaților serici, policitemie.

Hiperventilația pulmonară

Hiperventilația reprezintă mărirea minut-volumului respirației. Deosebim hiperventilație *alveolară* și hiperventilația *spațiului mort*. La valori egale ale minut-volumului hiperventilația spațiului mort echivalează cu hipoventilația alveolară efectivă. În hipoxemii, hiperventilația are un caracter adaptativ sau compensator – în aceste cazuri hiperventilația este adecvată necesităților sporite ale organismului în schimbul de gaze. Există însă cazuri, când hiperventilația decurge pe fundalul normoxemiei, are un caracter excesiv și depășește necesitățile organismului în schimbul de gaze (de exemplu, hiperventilația la excitația directă a SNC).

Hiperventilația alveolară conduce la diminuarea presiunii dioxidului de carbon în alveole și ulterior în sângele arterial, mai jos de 39 mm Hg. Reducerea presiunii dioxidului de carbon în sângele arterial reprezintă alcaloza respiratorie. Din această cauză, hiperventilația și alcaloza respiratorie sunt două fenomene inseparabile.

Hiperventilația alveolară, hipocapnia și alcaloza respiratorie survin în cazul în care ventilația pulmonară și eliminarea dioxidului de carbon din plămâni este mai intensă decât producția acestuia în țesuturi.

Cauzele hipoventilației alveolare și alcalozei respiratorii sunt afecțiunile directe ale SNC (sindromul algic, anxietatea, psihozele, febra, accidente cerebrovasculare, meningita, encefalita, tumoarea, trauma), hipoxemia cu hiperventilație compensatorie, medicamente (progesteron, salicilați, catecolamine, nicotina), endocrinopatii (hipertiroidismul), stimularea receptorilor din regiunea toracelui (pneumotorax, pneumonie, edem pulmonar, embolism pulmonar).

Consecințele hiperventilației pulmonare sunt următoarele:

1) alcaloza respiratorie cu hipocapnie şi reducerea în plasmă a fosfaţilor anorganici şi a clorului, reducerea bicarbonatului standard şi sporirea concentraţiei de lactat;

2) hipocalciemie cu hiperexcitabilitatea neuromusculară până la spasmul tetanic;

3) dereglări de sensibilitate – parestezii;

4) reducerea fluxului sanguin cerebral, coronarian, în piele (acrocianoză);

5) reducerea volumului plasmei şi hemoconcentraţia;

6) tahicardie;

7) sporirea rezistenţei căilor respiratorii, în special, la pacienţii cu astm bronşic.

Alcaloza respiratorie. Alcaloza respiratorie este provocată de hiperventilaţia pulmonară, care conduce la micşorarea $PaCO_2$ (hipocapnia) şi mărirea raportului $HCO_3^-/PaCO_2$ cu mărirea pH (alcaloză). Hipocania se dezvoltă în cazul în care plămânii elimină mai mult dioxid de carbon decât se produce în ţesuturi.

Alcaloza respiratorie poate fi acută şi cronică. În alcaloza respiratorie cronică $PaCO_2$ este sub limitele normale, însă pH este aproape normal datorită compensării renale.

Patogenia alcalozei respiratorii constă în următoarele. În normă $PaCO_2$ în sângele arterial este menţinută în limitele 39–41 mm Hg. Hiperventilaţia persistentă, provocată de diferiţi stimuli, conduce la hipocapnie şi alcaloză. Hipocapnia acută reduce nivelul potasiului şi fosfaţilor în plasmă prin acumularea acestor elemente în celule. Datorită asocierii calciului ionic, la albuminele serice nivelul calciului liber, de asemenea, scade; poate apărea şi hiponatriemia cu hipocloremie. Majoritatea manifestărilor alcalozei respiratorii este condiţionată de hipocalciemie. Investigaţiile de laborator depistează alcalemie (pH >7.44) şi hipocapnie ($PaCO_2$ <36 mm Hg). Alcaloza respiratorie determină majoritatea manifestărilor hiperventilaţiei alveolare şi hipocapniei.

Insuficienţa respiratorie. Insuficienţă respiratorie se numeşte sindromul apărut la om în repaus şi la respiraţia spontană cu aer la presiunea normală atmosferică, caracterizat prin presiunea oxigenului în sângele arterial mai mică de 60 mm Hg şi a dioxidului de carbon – mai mare de 46 mm Hg.

În funcție de etiologie și patogenie, insuficiența respiratorie se divide în *insuficiență respiratorie centrală, restrictivă și obstructivă.*

Insuficiența respiratorie centrală survine la afecțiuni directe ale SNC.

Insuficiență respiratorie restrictivă survine la restricția ventilației ca o consecință a proceselor patologice localizate în aparatul neuromuscular, cutia toracică, pleură, parenchimul pulmonar. Insuficiența respiratorie obstructivă este rezultatul obstrucției căilor aeroconductoare superioare sau inferioare.

În funcție de compoziția gazoasă a sângelui, insuficiența respiratorie se divide în insuficiență respiratorie *hipoxemică* (tip I) și insuficiență respiratorie *hipoxemică / hipercapnică (tip II).*

Insuficiența respiratorie tip I (hipoxemică) este rezultatul dereglării aportului de oxigen cu păstrarea capacității aparatului respirator de eliminare a dioxidului de carbon și se caracterizează prin hipoxemie, aportul redus de oxigen spre periferie, consumul redus de oxigen și hipoxie celulară.

Hipoxemia în insuficiența respiratorie se caracterizează prin presiunea oxigenului în sângele arterial mai mică de 60 mm Hg (normal – cca 95 mm Hg) și este o consecință directă a arterializării insuficiente a sângelui în circulația mică.

Aportul total de oxigen spre periferia circulației mari se determină prin produsul debitului cardiac și al conținutului de oxigen în sângele arterial. Ca urmare a micșorării conținutului de oxigen chiar și în condițiile hiperfuncției cordului și creșterii debitului cardiac, aportul de oxigen este redus.

Consumul oxigenului se determină prin produsul debitului cardiac și diferenței arterio-venoase de oxigen și este micșorat din cauza reducerii aportului de oxigen.

Hipoxia celulară consecutivă micșorării aportului de oxigen conduce la leziuni celulare proporționale cu penuria de oxigen și consecințele tipice (leziuni ale membranei citoplasmatice, organitelor celulare, apoptoză, necroză).

Insuficiența respiratorie tip II (hipoxemică / hipercapnică) se caracterizează prin dereglarea nu numai a aportului de oxigen, ci și a eliminării dioxidului de carbon. Insuficiența respiratorie tip II se caracterizează prin hipoxemie, aportul redus de oxigen spre periferie, consumul redus de oxigen, hipoxie celulară și, în plus, prin hipercapnie cu presiunea dioxidului de carbon în sângele arterial mai mare de 45 mm Hg. Acumularea dioxidului de carbon

conduce la acidoză respiratorie. În acest tip de insuficienţă respiratorie leziunile celulare sunt o consecinţă a hipoxiei şi acidozei celulare.

34.2. Dereglările difuziei gazelor în plămâni

Alveolele pulmonare sunt structurile prin care se efectuează schimbul de gaze dintre aerul alveolar şi sângele circulației mici. Compoziția aerului alveolar diferă de cel atmosferic, din care cauză mai corectă este denumirea acestuia de melanj gazos alveolar. Presiunea gazelor în aerul atmosferic, melanjul alveolar, sângele arterial şi venos este prezentată în tabelul 34.3.

Tabelul 34.3

Presiunea gazelor în diferite medii

	Oxigen (mm Hg)	Dioxid de carbon (mm Hg)
Aerul atmosferic	158	0,22
Melanjul alveolar	100	40
Sângele venos	40	46
Sângele arterial	95	40

Consumul perpetuu de oxigen constituie circa 250 ml/min/om adult în repaus, iar delivrarea de dioxid de carbon constituie circa 200 ml/min/om adult. Ventilaţia alveolară este procesul ce menţine constanța compoziţiei gazoase a organismului în stare de echilibru dinamic.

Unitatea funcțională a schimbului de gaze este complexul histologic format din bronhiolele respiratorii, ducturile alveolare şi sacii alveolari, împreună cu vasele sanguine şi limfatice asociate. Ventilaţia alveolară se efectueaza nu atât prin extinderea pereţilor alveolari (suprafața acestora creşte doar puţin la inspirație), cât prin descrețirea cutelor alveolare, asemănătoare cu un sac de hârtie cu diametrul de 100–200 μ. Timpul necesar pentru difuzia gazelor prin pereții alveolari este extrem de scurt – doar 2–4 msec.

Caracteristicele esențiale ale complexului alveolelo-capilar din plămâni sunt prezentate în tabelul 34.4.

Tabelul 34.4

Caracteristica generală a complexului alveolo-capilar

Parametrul	Caracteristica	Valoarea
Alveole	Numărul total	300 x 10^{6}
	Diametrul	280 μ
	Aria totală	70 metri pătraţi
	Grosimea medie a peretelui	0,36–2,5 μ
Capilare	Lungimea medie	10,3 μ
	Volumul total	140 ml
	Aria totală	70 metri pătraţi
Tranzitul sanguin	În repaus	0,75 sec
	La efort fizic	0,34 sec

Forţa motrică ce asigură difuzia gazelor din alveole în sânge şi în sens opus este gradientul de presiune în aceste două compartimente, care poate fi calculat în baza diferenţei alveolo-capilare. Gradientul presiunii oxigenului constituie cca 45 mm Hg, iar al dioxidului de carbon – 6 mm Hg. Vectorul difuziei este orientat în direcţia gradientului: din alveole – în capilar pentru oxigen şi din capilar – în alveole pentru dioxidul de carbon.

Aspectele cantitative ale difuziei se elucideaza prin legea lui Fick, care stipulează că torentul difuzional – cantitatea de substanţă ce trece printr-o barieră (m) este direct proporţională cu aria barierei (A), cu gradientul de concentraţie (Ca - Cv) şi cu coeficientul de difuzie (D), care pentru dioxidul de carbon este de 25 ori mai mare decât pentru oxigen şi invers proporţional cu grosimea barierei difuzionale (L) conform formulei:

$$m = D \frac{A}{L} (Ca - Cv).$$

Bariera alveolo-capilară este constituită din stratul de surfactant, epiteliul alveolar cu membrana bazală, endoteliul capilar cu membrana bazală, stratul de plasmă sanguină dintre endoteliu şi eritrocit, membrana eritrocitului. Citoplasma celulară a eritrocitului reprezintă o parte a barierei difuzionale cu grosimea maximă egală cu $^{1}/_{3}$ din grosimea eritrocitului.

Posibilitatea de a asigura adecvat organismul cu oxigen depinde în mod direct de capacităţile difuzionale ale plămânilor şi de compoziţia aerului inspirat. Capacitatea difuzională se măsoară prin cantitatea totală de gaz trecută pe minut prin membrana alveolo-capilară în ambele direcţii şi este egală în repaus cu 250 ml de oxigen pe minut. (Mărimea inversă a capacitaţii difuzionale este rezistenţa difuzională). Semiperioada de fixare a oxigenului de către eritrocite este de 0,07 sec. Din cauza că oxigenul este fixat de către hemoglobină, timpul perfuziei include şi timpul necesar pentru asocierea lui la hemoglobină. Din această cauză, întârzierea asociaţiei concomitent cu mărirea vitezei circulaţiei sângelui (şi, respectiv, reducerea timpului de contact dintre eritrocit şi alveole) are acelaşi efect ca şi reducerea suprafeţei de difuzie sau mărirea rezistenţei difuziei. Fiecare din factorii difuzionali enumeraţi devine un factor patogenetic, care eventual poate micşora capacitatea de difuzie a plămânilor şi în final afectează schimbul de gaze.

Rezistenţa opusă difuziei gazelor depinde de rezistenţa sumară a membranei alveolo-capilare,de rezistenţa membranei eritrocitului şi de rezistenţa reacţiei oxigenului cu hemoglobina.

Dintre factorii care influenţează difuzia gazelor fac parte: a) parametrii fizici ai corpului – capacitatea de difuzie creşte proporţional cu creşterea masei corporale, înălţimii şi suprafeţei corpului; b) vârsta şi sexul – capacitatea maximă la 20 ani, la bărbaţi cu 10% mai mare; c) volumul plămânilor; d) efortul fizic.

În condiţii normale gradientul alveolar end-capilar (diferenţa de presiune a gazelor dintre aerul alveolar şi porţiunea distală a capilarelor alveolare), după săvârşirea schimbului de gaze, constituie pentru oxigen şi dioxid de carbon doar 1–2 mm Hg, fapt ce denotă echilibrarea aproape completă a presiunii gazelor din ambele parţi ale barierei difuzionale. (De menţionat că, deşi gradientul alveolo-capilar de presiune a oxigenului constituie cca 60 mm, iar a dioxidului de carbon doar 6 mm Hg, din cauza că coeficientul de difuzie a dioxidului de carbon este mai mare decât cel al oxigenului, procesele decurg complet pentru ambele gaze). În caz de mărire a rezistenţei difuziei, gradientul de presiune end-capilar sporeşte, ceea ce denotă incapacitatea plămânilor de a arterializa sângele venos. Din cauza coeficientului de difuzie diferit pentru oxigen şi dioxid de carbon, sporirea rezistenţei difuziei afectează în primul rând oxigenul, ceea ce se traduce prin hipoxemie cu normocapnie.

34.2.1. Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor difuziei alveolo-capilare

Din punct de vedere al etiologiei şi patogeniei, pot fi evidenţiate următoarele tipuri de dereglări ale difuziei pulmonare: prin îngroşarea membranei difuzionale, prin reducerea suprafeţei alveolo-capilare şi prin combinarea acestor mecanisme.

Dintre afecţiunile plămânilor, care reduc capacitatea de difuzie, fac parte: a) boala obstructivă cronică a plămânilor (bronşita cronică, emfizemul pulmonar); b) afecţiunile pulmonare restrictive extraparenchimale şi intraparenchimale; c) edemul pulmonar; e) afecţiunile vaselor pulmonare (embolia, tromboza, vasculita, obliterarea).

Îngroşarea barierei alveolo-capilare. Dereglarea difuziei la îngroşarea barierei alveolo-capilare cu păstrarea suprafeţei totale de difuzie se observă în intoxicaţii inhalatoare cu afecţiunea primară a parenchimului pulmonar, edem pulmonar interstiţial şi alveolar, distresul respirator acut, în stadiile timpurii ale fibrozei pulmonare difuze, în pneumoconioză (silicoză, asbestoză, antracoză), pneumonite, în senilitate. În aceste cazuri se păstrează valoarea normală a capacităţii totale şi vitale a plămânilor şi rezistenţa vasculară pulmonară normală.

Reducerea suprafeţei totale alveolo-capilare. Dereglările difuziei pulmonare sunt condiţionate de micşorarea suprafeţei de difuzie, mărirea rezistenţei difuziei, reducerea capacităţii totale de difuzie a plămânilor. Drept consecinţă a dereglărilor difuziei este mărirea gradientului alveolar end-capilar de oxigen (diferenţa de concentraţie a oxigenului în aerul alveolar şi în porţiunea distală venoasă a capilarelor circulaţiei pulmonare), ceea ce denotă difuzia insuficientă a oxigenului şi sporirea adausului venos la sângele arterializat, care vine de la alveolele ineficiente, hipoxemia arterială, care se agravează la un efort fizic.

În caz de fibroză difuză a plămânilor, suferă într-o măsură anumită întregul parenchim pulmonar. Bariera alveolo-capilară este substituită cu ţesut conjunctiv, ceea ce conduce la reducerea complianţei plămânilor şi capacităţii de difuzie. Restricţia micşorează, de asemenea, şi capacitatea totală a patului vascular (concreşterea fibroasă a capilarelor), ceea ce conduce la hipertensiune în circulaţia mică şi cord pulmonar cronic.

Parenchimul pulmonar posedă rezerve structurale şi funcţionale esenţiale, din care cauză abolirea chiar şi a $^2/_3$ de parenchim pulmonar, în caz de pneumonectomie, puţin deregleazǎ capacitatea de difuzie în repaus, iar hipoxemia apare doar la un efort fizic.

Dintre cauzele mai frecvente ale afectării barierei alveolo-capilare fac parte edemul pulmonar şi congestia pulmonară.

Or, dereglările difuziei alveolo-capilare au loc la afecţiunea primară a parenchimului pulmonar, concomitent cu păstrarea în faza iniţială a capacităţilor ventilatorii şi aeroconductoare ale sistemului respirator. Ulterior, la dereglările difuzionale se asociază dishomeostaziile generale gazoase şi acido-bazice, care în mod secundar afectează ventilaţia, iniţiind cercuri vicioase.

Manifestările dereglărilor difuziei alveolo-capilare se soldează cu: hipoxie respiratorie, hipercapnie, acidoză respiratorie, dispnee, hiperventilaţie pulmonară compensatorie.

34.3. Dereglările perfuziei sanguine a plămânilor

Perfuzia circuitului mic asigură transportul convecţional al gazelor, împreună cu sângele din circuitul mic în circuitul mare, şi se efectuează datorită gradientului de presiune sanguină în ventriculul drept şi atriul stâng. Valorile hemodinamicii în circuitul mic sunt prezentate în tabelul 34.5.

Tabelul 34.5

Parametrii circulaţiei pulmonare

Parametrii	**Valorile,** mm Hg
Presiunea în atriul drept	5–8
Presiunea sistolică în ventriculul drept	15–28
Presiunea enddiastolică în ventriculul drept	0–8

Presiunea sistolică în artera pulmonară	10–25
Presiunea diastolică în artera pulmonară	5–16
Presiunea medie în artera pulmonară	10–19
Presiunea în capilarele pulmonare	5–15
Presiunea în venele pulmonare	9–15

Debitul sanguin prin plămâni (circulația mică) este egal cu cel din circulaţia mare şi constituie aproximativ 5 litri/min în repaus. Rezistența vasculară în plămâni este mai mică decât în alte regiuni ale patului vascular, ceea ce depinde de diametrul mai mare şi de tonusul mai mic al vaselor circulației mici comparativ cu microvasele circulației mari. Mai mulți factori sporesc tonusul vascular (şi, respectiv, măresc rezistența vasculară, micşorând debitul sanguin): stimularea hemoreceptorilor carotidieni, activizarea ortosimpatică, histamina, serotonina, angiotenzina. La efort fizic, febră şi în unele afecţiuni extrapulmonare are loc dilatarea vaselor pulmonare. Spre deosebire de creier, unde hipoxia, hipercapnia şi acidoza provoacă dilatarea vaselor sanguine, în plămâni aceiaşi stimuli provoacă constricţia precapilarelor, posibil prin eliberarea locală de histamină, serotonină sau prin intermediul ionilor de calciu.

Pasajul eritrocitului prin capilarele pulmonare ocupă circa 0,07 sec, iar pentru difuzia gazelor sunt suficiente doar 0,001 sec. La omul sănătos schimbul de gaze se efectuează prin rețeaua capilară pulmonară cu lungimea totală de 2×10^6 metri, cu grosimea peretelui mai mică de 1 mcm şi cu aria totală de cca 70 m^2. Vasele circulaţiei pulmonare conţin 140 ml de sânge. Rețeaua capilară pulmonară este înconjurată de 2 litri de aer (volumul rezidual funcţional).

34.3.1. Etiologia și patogenia generală a dereglărilor perfuziei pulmonare

Dereglările tipice ale perfuziei pulmonare sunt hipoperfuzia şi hiperperfuzia.

Din cele mai importante cauze ale *hipoperfuziei* pulmonare fac parte hipovolemia, insuficienţa cardiacă cu diminuarea debitului cardiac, stenozarea sau obstruarea arterelor pulmonare, şuntul dreapta-stânga.

Hipovolemia înseamnă reducerea volumului total de sânge circulant, ce se întâlneşte în hemoragii şi deshidratări generale şi conduce la hipoperfuzie în ambele circulaţii sanguine. Un caz extrem de hipoperfuzie generală este şocul.

Reducerea debitului cardiac cu păstrarea funcţiilor ventilatorii şi difuzionale se întâlneşte în insuficienţa cardiacă de orice origine, ceea ce generează hipoxemia arterială şi hiperventilaţia pulmonară.

Dereglările obturative ale perfuziei pulmonare sunt cauzate de stenoza sau ocluzia ramurilor mari ale arterei pulmonare sau de embolismul masiv al vaselor mici pulmonare.

Embolia pulmonară. Embolia pulmonară reprezintă obturarea vaselor circulaţiei mici cu emboli de diferită origine. Embolii pulmonari reprezintă mai frecvent trombi originari din venele profunde ale picioarelor, însă rareori şi din venele pelvice, renale, membrele superioare, cordul drept. Parvenind în plămâni, trombii masivi se reţin în bifurcaţia trunchiului arterei pulmonare, în arterele pulmonare principale sau în ramurile lobare, dereglând hemocirculaţia. Trombii mai mici continuă migrarea distală, ocluzionând vasele minuscule la periferia plămânilor.

Patogenia insuficienţei respiratorii în embolismul pulmonar constă în mărirea spaţiului mort alveolar pe seama aleveolelor neperfuzate, ceea ce conduce la dereglarea schimbului de gaze cu hipoxemie şi hipercapnie arterială. În aceste cazuri, încetarea perfuziei conduce la reducerea capacităţii totale de difuzie alveolară. Proeminente sunt dereglările hemodinamice, exprimate prin mărirea rezistenţei vasculare pulmonare, hipertensiunea circulaţiei mici, hiperfuncţia şi uneori insuficienţa ventriculului drept (cord pulmonar acut), micşorarea debitului cardiac primordial în circulaţia mică, mărirea fluxului sanguin prin anastamozele arterio-venoase pulmonare (şuntarea hemocirculaţiei), mărirea adaosului venos, hipoxemia şi hipercapnia arterială, hipoxia ţesuturilor. Capacităţile ventilatorii ale plămânilor, inclusiv volumul respirator, rămân neschimbate. În calitate de reacţii compensatorii survine hiperventilaţia pulmonară atât a alveolelor

perfuzate, cât şi a celor neperfuzate. Ulterior, din cauza vasoconstricţiei, în regiunile neperfuzate survine contracţia bronhiilor cu hipoventilaţie obstructivă, în special, la efort fizic. Tahicardia este o manifestare stabilă a hipoperfuziei. În cazurile cronice mai puţin severe, însă, de durată mai lungă survine hipertrofia ventriculului drept, depistată prin ECG şi radiologie (cordul pulmonar cronic).

Consecinţele respiratorii ale emboliei pulmonare acute includ mărirea spaţiului mort, pneumoconstricţia, hipoxemia şi hiperventilaţia. Mai târziu se asociază încă 2 consecinţe: pierderea surfactantului de pe suprafaţa alveolelor neperfuzate şi infarctul plămânului. (Infarctul nu este o consecinţă frecventă, deoarece arterele bronhiale menţin circulaţia colaterală). Hipoxemia arterială ţine de dereglarea echilibrului ventilaţie-perfuzie, de şuntul intrapulmonar, de reducerea debitului cardiac prin ferestruica ovală deschisă.

Consecinţele hemodinamice ale emboliei pulmonare sunt reducerea ariei transversale a patului vascular pulmonar, mărirea rezistenţei pulmonare, mărirea postsarcinii ventriculului drept. În cazurile în care postsarcina creşte sever, poate surveni insuficienţa ventriculului drept. În plus, mecanismele umorale şi reflexe contribuie la constricţia vaselor pulmonare, ceea ce sporeşte şi mai mult rezistenţa periferică în circuitul pulmonar. Statutul cardiopulmonar atenuat în prealabil este un factor important care conduce la colaps hemodinamic. După terapia anticoagulantă, rezoluţia emboliei survine timp de 2 săptămâni.

Cele mai importante cauze ale hiperperfuziei pulmonare sunt cele care provoacă ***şuntul stânga-dreapta.*** În condiţii fiziologice, presiunea sângelui în toate compartimentele stângi ale cordului este mai mare comparativ cu compartimentele drepte. Din această cauză, orice comunicare intercompartimentală conduce la şuntul stânga-dreapta cu predominarea debitului pulmonar faţă de cel sistemic. Cauzele şuntului stânga-dreapta sunt malformaţiunile cardiace – defectele septului interatrial şi interventricular, persistenţa ductului arterial.

Defectul septului interatrial efectuează comunicarea directă dintre ambele atrii. Din cauza că diferenţa de presiune în atrii constituie doar câţiva milimetri ai coloanei de mercur, chiar şi în cazul defectelor masive, regurgitaţia

sângelui din atriul stâng în cel drept nu depaşeşte 60–80% din volumul end-diastolic al atriului stâng. Calculele demonstrează că în acest caz debitul pulmonar creşte până la 16 l/min, iar cel sistemic scade doar până la 4 l/min, ceea ce este suficient pentru întreţinerea vieţii. Mărirea de lungă durată a hiperperfuziei pulmonare, care în caz de defecte ale septului atrial poate depăşi de trei ori perfuzia în repaus, puţin modifică respiraţia. Şuntul stânga-dreapta face posibil conţinutul excesiv de sânge în vasele pulmonare şi în cavităţile cardiace. Capacităţile şi volumele plămânilor se modifică puţin.

Defectul septului interventricular este mult mai grav decât defectul septului atrial. Din cauza diferenţei mari de presiune sistolocă în ambele ventricule (în ventriculul stâng presiunea este egală cu cca 140 mm Hg, în cel drept – nu depăşeşte 40 mm Hg), chiar şi defectele moderate conduc la supraîncărcarea circulaţiei mici până la un grad incompatibil cu viaţa.

Comunicarea aortei cu artera pulmonară, în caz de persistenţă a ductului arterial, conduce la şuntul stânga-dreapta. Deoarece în aortă atât presiunea sistolică, precum şi cea diastolică, este mai mare decât în artera pulmonară, regurgitaţia sângelui are loc pe tot parcursul ciclului cardiac – nu numai în sistolă, ci şi în diastolă. Din această cauză, pe lângă mărirea debitului în circulaţia mică, persistenţa ductului arterial provoacă şi reducerea considerabilă a presiunii diastolice în aortă (şi mărirea respectivă a presiunii pulsative).

Hipertensiunea pulmonară – mărirea presiunii sanguine în circulaţia mică – este o caracteristică permanentă a hiperperfuziei pulmonare. Se întâlneşte şi hipertensiunea pulmonară fără hiperperfuzie.

Hipertensiunea pulmonară primară este o consecinţă a proceselor în vasele sanguine şi se împarte în hipertensiune precapilară şi hipertensiune postcapilară. Hipertensiunea primară precapilară are drept cauze obturarea, obliterarea sau spasmul arterelor şi arteriolelor circulaţiei mici în embolie, pneumoscleroză sau spasm arterial. Hipertensiunea primară postcapilară reprezintă, propriu zis, hiperemia venoasă în circulaţia mică cauzată de insuficienţa ventriculului stâng, de stenoza mitrală. În aceste cazuri, hiperemia venoasă în mod reflex (reflexul Kitaev) conduce la spasmul arteriolelor cu instalarea şi a hipertensiunii pulmonare primare precapilare.

Hipertensiunea pulmonară *secundară* este ridicarea presiunii sistoloce în artera pulmonară mai sus de 30 mm Hg sau a presiunii medii – mai sus de 20 mm Hg, ca consecință a dereglărilor pulmonare sau cardiace. Creşterea presiunii sanguine în artera pulmonară este o consecință a sporirii debitului cardiac pulmonar, a sporirii rezistenţei în patul vascular pulmonar sau a majorării presiunii venoase pulmonare. Afecţiunile cardiace produc hipertensiune pulmonară secundară prin suprasolicitarea cu volum sau presiune (rezistență), însă proliferarea ulterioară a intimei vaselor pulmonare rezistive adaugă şi elementul obliterant. Cele mai frecvente cauze ale hipertensiunii pulmonare secundare sunt afecţiunile pulmonare. Modificările perivasculare mezenchimale, împreună cu vasoconstricţia pulmonară, este mecanismul hipertensiunii în pneumoscleroză. Terapia hipertensiunii pulmonare secundare este îndreptată asupra cauzei şi efectelor secundare din sistemul cardiovascular.

Trei mecanisme fiziopatologice de bază constituie patogenia hipertensiunii pulmonare secundare: vasoconstricția hipoxică, reducerea ariei patului vascular pulmonar şi suprasolicitarea cordului cu volum sau presiune.

Vasoconstricţia hipoxică e depistată în bolile obstructive cronice, hipoventilaţie alveolară, apnee în somn, afecţiuni pulmonare interstiţiale, reşedinţa la altitudine, obliterarea vasculaturii pulmonare, hipertensiunea portală, şistosomiază, anemia falciformă, suprasolicitarea cordului cu volum sau presiune, defecte septale intracardiace, disfuncţia valvei mitrale. Vasoconstricţia hipoxică apare prin diferite acţiuni asupra endoteliului arterei pulmonare şi miocitelor vasculare, inclusiv în lipsa sintazei de monoxid de azot şi în caz de reducere a producţiei subunităţilor alfa a canalelor de potasiu voltaj-dependente.

Obliteraţia vasculaturii pulmonare este provocată de diferite cauze, care micşorează aria transversală a patului vascular pulmonar. La acestea se referă, în primul rând, afecţiunile primare ale parenchimului pulmonar cu pierderea a mai mult de 60% din vasculatura pulmonară totală. Pacienţii cu afecţiuni vasculare colagenice manifestă o incidență sporită de hipertensiune pulmonară secundară, în special, cei cu sclerodermie sistemică, calcinoză, fenomenul Raynaud, sclerodactilie. Creşterea moderată a presiunii arteriale pulmonare apare secundar şi în embolismul

pulmonar. În hipertensiunea pulmonară excesul maxim al presiunii arteriale pulmonare nu depăşeşte 50 mm Hg şi cedează terapiei. Embolismul pulmonar cronic se soldează cu o hipertensiune progresantă.

Dereglările în ventriculul stâng (suprasolicitarea cu volum sau presiune) pot cauza hipertensiune pulmonară secundară. Sporirea debitului sanguin pulmonar este cauzată de şuntul intracardiac stânga-dreapta la pacienţii cu defecte septale atriale sau ventriculare. Hipertensiunea în atriul stâng cauzează creşterea pasivă a presiunii arteriale pulmonare sistolice, care vizează menţinerea forţei de propulsare prin vasculatură. Totodată, hipertensiunea pulmonară persistentă conduce la vasculopatii. Aceasta poate antrena disfuncţii secundare ale ventriculului stâng, dereglări ale valvei mitrale, pericardita constrictivă, stenoza aortică şi miocardiopatie.

Obstrucţia pulmonară venoasă este o cauză rară a hipertensiunii pulmonare secundare.

Or, afecţiunile primare ale cordului şi vaselor circulaţiei mici deregleazä perfuzia pulmonară în condiţiile păstrării funcţiilor ventilatorii ale aparatului respirator. Ulterior survin şi dereglări ventilatorii (bronhospasmul în regiunile neperfuzate), ventilaţia spaţiului mort funcţional, îngroşarea pereţilor alveolari cu dereglări difuzionale, dishomeostazii generale.

Sporirea adaosului venos. Deşi destinaţia circulaţiei mici este arterializarea sângelui venos, o parte din acesta, parvenit prin trunchiul arterei pulmonare, ocoleşte capilarele alveolare şi se varsă direct în venele pulmonare, rămânând nearterializat. Acest volum de sânge constituie aşa-numitul *adaos venos* la sângele arterial. În normă, volumul sângelui arterializat constituie 95%, iar volumul adaosului venos (cantitatea de sânge venos care se amestecă la sângele arterializat în circulaţia mică) – cca 5% din debitul cardiac în repaus.

Sporirea adaosului venos prezintă o stare patologică însoţită de micşorarea debitului sanguin pulmonar, micşorarea conţinutului de oxihemoglobină în sângele arterial – hipoxemie (în normă cca 96% din hemoglobina sângelui arterial este în formă de oxihemoglobină).

Majorarea adaosului venos este cauzată de factori extrapulmonari şi intrapulmonari. Dintre cauzele extrapulmonare fac parte malformaţiunile

congenitale cardiace şi ale vaselor mari cu *şuntul dreapta-stânga* – revărsarea sângelui din sistemul venelor circulaţiei mici sau din artera pulmonară direct în sistemul venelor pulmonare sau chiar în atriul stâng. Un exemplu tipic de şunt dreapta-stanga este conecţiunea unei vene cave la atriul stâng. Aceasta conduce la amestecul sângelui venos parvenit prin vena cavă cu sângele arterial parvenit în atriul stâng din circulaţia mică, iar debitul pulmonar este mai mic decât cel sistemic. O altă cauză a sporirii amestecului de sânge venos sunt fistulele mari congenitale arterio-venoase pulmonare, atunci când sângele venos din arterele pulmonare se revarsă direct în venele pulmonare cu sânge arterial.

Dintre cauzele intrapulmonare fac parte şunturile congenitale arterio-venoase intrapulmonare, creşterea fluxului sanguin bronhial, care în mod direct sporeşte adaosul venos. Adaosul venos sporeşte practic în toate afecţiunile pulmonare, din cauza dereglării ventilaţiei în alveolele perfuzate (alveole perfuzate, dar neventilate), în dereglările perfuziei din cauza şuntului direct arterio-venos (alveole ventilate, dar neperfuzate). În toate aceste cazuri are loc mărirea spaţiului mort funcţional. Din afecţiunile concrete fac parte atelectazia şi infiltraţia plămânilor, care sporesc amestecul venos din cauza perfuziei alveolelor cu capacitate difuzională scăzută, care nu asigură schimbul de gaze. Spre deosebire de şunturile extrapulmonare, care induc hipoxemie gravă, majorarea amestecului venos prin şunturile relativ mici intrapulmonare induc doar o hipoxemie moderată, care se poate agrava numai la asocierea defectelor serioase ale ventilaţiei sau difuziei.

În amestecul sângelui venos cu cel arterial raportul dintre oxihemoglobină şi hemoglobina redusă din sângele arterial este determinat nu numai de gradul afecţiunii, ci şi de conţinutul de oxihemoglobină în sângele venos din circulaţia mare. Astfel, la un efort fizic sau la reducerea debitului cardiac, atunci când are loc extragerea sporită a oxigenului de către ţesuturi, adaosul venos sporeşte hipoxemia arterială. De menţionat că mărirea adaosului venos se depistează atât la micşorarea perfuziei totale a plămânilor, cât şi la micşorarea doar a perfuziei alveolare.

Manifestările dereglărilor perfuziei plămânilor sunt hipoxemia, hipoxia, hipercapnia, acidoza.

34.4. Dereglările transportului gazelor

Oxigenul difuzionat din aerul alveolar în sângele circulației mici urmează a fi vehiculat pe cale convectivă până la celulele-consumatoare, iar dioxidul de carbon pe aceeași cale este vehiculat de la organe spre plămâni. Ambele gaze pot fi transportate în două forme: dizolvate în sânge și în formă de compuși chimici. În condițiile obișnuite (temperatura egală cu 37°C, presiunea parțială a oxigenului în alveole – cu 100 mm Hg), cantitatea de oxigen dizolvat în sânge este de circa 0,3 ml oxigen/100 ml sânge sau 15 ml în debitul cardiac de minut, în timp ce organismul necesită 250 ml oxigen/min în repaus. Or, practic unica cale de asigurare a țesuturilor cu oxigen este transportul în formă de compuși chimici în asociere cu hemoglobina. Dioxidul de carbon este transportat în formă dizolvată, în formă de carbohemoglobină și bicarbonați.

Hemoglobina reprezintă o performanță a evoluției transportului oxigenului prin următoarele proprietăți: solubilitatea în apă, fixarea oxigenului molecular la presiunea de 100 mm Hg (condițiile în plămâni), cedarea cvazicompletă la presiunea oxigenului de 40 mm Hg (condițiile în țesuturile circulației mari), capacitatea de a efectua un mare număr de cicluri asociere-disociere pe parcursul vieții eritrocitului (circa 4 luni).

Hemoglobina este o cromoproteidă, care constă din tetramerul proteic – globina atașată la protoporfirina ce conține ionul de fier bivalent, de care se fixează oxigenul sau dioxidul de carbon. La adulți, hemoglobina este reprezentată de hemoglobina adultă HbA (engl., *adult hemoglobin*), care constituie 95% din toată hemoglobina circulantă. Molecula HbA constă din 2 lanțuri polipeptidice alfa și două – beta. La făt, hemoglobina este reprezentată prin hemoglobina fetală HbF (engl., *fetus hemoglobin*), care conține 2 lanțuri alfa și două gama. Până la săptămâna a 34-a de viață intrauterină, toată hemoglobina este în formă de HbF, apoi treptat începe sinteza de HbA, care înlocuiește completamente pe cea fetală către luna a 4-a postpartum. Hemoglobina fetală are o afinitate mai mare fată de oxigen, ceea ce permite extragerea lui din sângele mixt ce scaldă vilozitățile corionului.

Masa moleculară a fiecarui monomer de hemoglobină este egală cu 16.000, iar a hemoglobinei tetramere – cu 64500. Cvazitotalitatea de

hemoglobină este concentrată în eritrocite, ceea ce păstrează vâscozitatea sângelui relativ mică – circa 6 comparativ cu apa. (Calculele demonstrează că, dacă toată hemoglobina din eritrocite ar fi suspendată liber în plasmă, vâscozitatea acesteia ar creşte enorm, făcând imposibilă circulaţia sângelui prin capilare). Închistarea hemoglobinei în eritrocite o protejează de eventuala filtraţie prin filtrul renal. Conţinutul de hemoglobină în sânge constituie cca 120–160 g/litru de sânge, iar cantitatea totală de hemoglobină în sânge este de cca 750 g, ceea ce asigură necesităţile în oxigen atât în repaus, cât şi la efort fizic extremal.

Hemoglobina formează mai multe forme şi compuşi chimici, după cum urmează din tabelul 34.6.

Tabelul 34.6

Caracteristica compuşilor principali ai hemoglobinei

Compusul	Valența fierului hemic	Asocierea cu alți atomi şi radicali
Hemoglobina redusă (deoxigenată), Hb	Fe^{2+}	-
Oxihemoglobina (oxigenată), $Hb(O_2)_4$	$Fe2^+$	O_2
Methemoglobina	$Fe3^+$	-
Carbohemoglobina, $HbCO_2$	$Fe2^+$	CO_2
Carboxihemoglobina, HbCO	$Fe2^+$	CO
Hematina, HbOH	$Fe3^+$	-
Hemina, HbCl	$Fe3^+$	Cl^-

Asocierea oxigenului la hemoglobină conduce la formarea compusului $Hb(O_2)_4$, deoarece patru atomi de fier din molecula hemoglobinei leagă patru molecule de oxigen. Prin urmare, 1 moleculă-gram de hemoglobină cu masa de 64500 g leagă patru molecule-gram de oxigen cu masa de

128 g sau cu volumul de 89,6 litri. (Conform legii lui Avogadro, 1 moleculă-gram de orice gaz ocupă un volum de 22,4 litri). Or, 1 gram de hemoglobină leagă 1,4 ml de oxigen, iar capacitatea maximă de fixare a oxigenului de către sânge este de circa 200 ml/litru sau 1000 ml pentru volumul total al sângelui circulant. Această valoare constituie capacitatea oxigenică a sângelui.

Proprietățile unice ale hemoglobinei sunt reflectate de curba de disociere a oxihemoglobinei – procentul de hemoglobină oxigenată în funcţie de presiunea oxigenului. Remarcabil este faptul că această dependenţă nu este lineară, ci are o formă specifică sigmoidală cu următoarele particularităţi: saturaţia aproape totală a hemoglobinei cu oxigen are loc la presiunea acestuia de 100 mm Hg (condiţiile din sângele capilarelor alveolare). În intervalul de presiuni ale oxigenului de la 100 şi până la 60 mm Hg oxihemoglobina nu disociază, iar procentul saturaţiei rămâne aproape acelaşi (90%). Astfel, hemoglobina poate fi saturată chiar şi la presiunea parţială a oxigenului în aerul alveolar egală doar cu 60 mm Hg, iar în aceleaşi intervale de presiune (100–60 mm Hg) oxihemoglobina reţine oxigenul şi nu disociază. Coborârea abruptă a curbei (şi deci disocierea oxihemoglobinei) se observă la presiunea oxigenului de 40 mm Hg, adică în condiţiile tipice pentru ţesuturile circulaţiei mari, unde este necesară cedarea oxigenului. Proprietățile sus-numite ale hemoglobinei formează şi un mecanism de autoadaptare, şi anume: cu cât mai intens decurge metabolismul tisular, cu atât mai joasă este presiunea oxigenului în ţesuturi şi, prin urmare, cu atât mai intensă va fi disocierea oxihemoglobinei. Or, capacitățile hemoglobinei asigură asocierea optimă cu oxigenul în condiţiile existente în capilarele circulației mici şi disocierea optimă a oxihemoglobinei în condiţiile existente în capilarele circulației mari.

34.4.1. Etiologia și patogenia generală a dereglărilor transportului oxigenului și al dioxidului de carbon

Transportul *oxigenului* este influențat de factorii care modifică proprietățile hemoglobinei şi curba disocierii oxihemoglobinei: pH, pCO_2, temperatura, structura hemoglobinei.

Acidoza (creşterea concentraţiei ionilor de hidrogen) în hipoxie sau la efort fizic (acidoza metabolică) diminuează afinitatea hemoglobinei față de oxigen şi facilitează cedarea oxigenului de către oxihemoglobină (devierea curbei de disociere spre dreapta). Din această cauză, în țesuturi, în condiţii acidotice, oxihemoglobina disociază la concentraţii de oxigen mai ridicate decât 40 mm Hg, ceea ce sporeşte randamentul utilizării oxigenului, majorează diferența arterio-venoasă de oxigen şi ameliorează metabolismul oxidativ, inhibând pe cel anaerob. Pentru schimbul de gaze în plămâni acidoza are un impact negativ, deoarece devierea curbei disociației hemoglobinei spre dreapta împiedică asocierea oxigenului de către hemoglobină şi, deci, arterializarea sângelui. Şi doar datorită reacției cu sistemul tampon bicarbonat, ionii de hidrogen se asociază la anionul bicarbonat HCO_3^-, formând acidul carbonic, ce este scindat de carboanhidrază până la apă şi dioxidul de carbon exhalat în alveole în vasele pulmonare. Acidoza diminuează şi astfel se restabilesc şi capacitățile hemoglobinei de a asocia oxigenul.

Alcaloza are un efect contrar: curba disocierii oxihemoglobinei deviază spre stânga, facilitând asocierea oxigenului în circulația mică, dar împiedicând disocierea oxihemoglobinei în țesuturile circulației mari la presiunea obişnuită a oxigenului de 40 mm Hg.

Hipercapnia (acidoza respiratorie) influențează disocierea oxihemoglobinei prin sporirea concentrației de ioni de hidrogen, care se formează la disocierea acidului carbonic şi este similară cu cea descrisă mai sus pentru acidoza metabolică. Însă, spre deosebire de acidoza metabolică, hipercapnia are o acțiune diametral opusă în țesuturi şi în plămâni: în timp ce în țesuturi acumularea dioxidului de carbon facilitează disocierea oxihemoglobinei şi cedarea completă de oxigen, în circulația mică, datorită eliminării dioxidului de carbon din sânge în alveole şi reducerii concentraţiei acestuia, are loc restabilirea afinității față de oxigen şi arterializarea normală a sângelui. Se mai presupune că dioxidul de carbon ar avea şi o acțiune directă, diminuând afinitatea hemoglobinei față de oxigen. Or, hipercapnia creează condiții optime pentru disocierea oxihemoglobinei în circulația mare, însă împiedică asocierea oxigenului în vasele pulmonare.

Hipertermia generală sau locală (de exemplu, în muşchii scheletului la efort fizic) micşorează afinitatea hemoglobinei față de oxigen concomitent

cu devierea curbei spre dreapta şi cedarea mai completă a oxigenului. La hipotermie, curba de disociere a oxihemoglobinei deviază spre stânga, afinitatea pentru oxigen creşte, ceea ce reţine cedarea oxigenului, micşorează diferenţa arterio-venoasă (arterializarea sângelui venos), antrenând chiar hipoxia tisulară.

Anomaliile sau compuşii neobişnuiţi ai hemoglobinei influenţează esenţial proprietăţile acesteia.

Hemoglobina fetală (HbF), spre deosebire de cea adultă (HbA), are o afinitate mai mare faţă de oxigen şi, prin urmare, face mai dificilă cedarea oxigenului în ţesuturi.

Formarea ***methemoglobinei*** la oxidarea fierului bivalent din hemoglobină în fier trivalent face hemoglobina incapabilă de a asocia oxigenul, antrenând astfel hipoxia.

Monooxidul de carbon, fiind mai competitiv decât oxigenul, formează cu hemoglobina un compus stabil, greu disociabil (***carboxihemoglobina, HbCO***), care ulterior împiedică asocierea cu oxigenul, provocând, de asemenea, hipoxia.

Alte forme de hemoglobină patologică, ce se întâlnesc în talasemie, anemia falciformă, de asemenea, modifică nefavorabil capacităţile de fixare – cedare a oxigenului.

Anemia înseamnă reducerea concentraţiei şi cantităţii totale de hemoglobină în sânge, fapt ce determină micşorarea capacităţii oxigenice totale a sângelui.

Transportul convectiv al oxihemoglobinei este asigurat de perfuzia circulaţiei mici (funcţia ventriculului drept) şi a circulaţiei mari (funcţia ventriculului stâng). Pe cale convectivă oxigenul parvine la celulele consumatoare deja peste circa 20 sec.

Din capilarele circulaţiei mari şi până la celule, oxigenul este transportat iarăşi prin difuzie. În ţesuturi sunt toate condiţiile ce favorizează disocierea oxihemoglobinei şi cedarea oxigenului: presiunea joasă a oxigenului (40 mm Hg), presiunea ridicată a dioxidului de carbon (46 mm Hg) şi surplusul ionilor de hidrogen. Procesul de disociere a oxihemoglobinei se efectuează în timpul aflării eritrocitelor în capilare – 2–3 sec. În acest răstimp, oxihemoglobina cedează circa 25% din tot oxigenul, pe care îl conţine (conţinutul oxigenului

în sângele arterial este egal cu 200 ml/litru de sânge, în sângele venos – 150 ml/l; diferența arterio-venoasă, care corespunde consumului tisular de oxigen, constituie 50 ml/litru de sânge).

Aprovizionarea țesuturilor cu oxigen este influențată de mai mulți factori: concentrația de hemoglobină în sânge, capacitatea acesteia de a asocia oxigenul, capacitatea oxigenică a sângelui (cantitatea de oxigen într-o unitate de volum de sânge), debitul sanguin al organului, capacitatea de disociere a oxihemoglobinei. Prin acești factori are loc ajustarea aprovizionării organismului cu oxigen la necesitățile actuale.

Dintre cauzele ce deregleazã transportul oxigenului fac parte: anemiile, membranopatiile, enzimopatiile eritrocitare, hemoglobinopatiile, insuficiența circulatorie cardiacă și vasculară.

Cele mai operative din reacțiile adaptative (compensatorii) la hipoxie sunt accelerarea disociației oxihemoglobinei și sporirea debitului sanguin în baza reacțiilor cardiovasculare. Celelalte reacții sunt mai inerte și intervin mai târziu: majorarea volumului sângelui circulant, intensificarea eritropoiezei ș.a.

Oxigenul liber, format prin disocierea oxihemoglobinei în capilarele circulației mari, pătrunde în spațiul interstițial preponderent pe calea difuziei. (Cantitatea de oxigen transportată prin covecție, împreună cu lichidul filtrat din capilare în interstițiu, este neglijabil de mică comparativ cu oxigenul difuzionat).

Suprafața totală a capilarelor și venulelor circulației mari este de circa 1000 metri pătrați. Bariera difuzională ce separă sângele de lichidul interstițial este constituită dintr-un strat de endoteliocite cu membrana bazală de diferită structură (poroasă, fenestrată și fisurată) și, respectiv, de diferită permeabilitate. Spre deosebire de substanțele hidrosolubile, care difuzionează doar prin spațiile intercelulare, cele liposolubile, inclusiv oxigenul, difuzionează și transcelular.

Forța motrică a difuziei este gradientul de presiune a oxigenului, egal pentru capilarele circulației mari și interstițiul cu circa 55 mm Hg. Pătrunderea oxigenului din interstițiu în celule se efectuează, de asemenea, prin difuzie.

Transportul dioxidului de carbon

Dioxidul de carbon se formează pe parcursul reacţiilor metabolice în mitocondrii, de unde difuzionează consecutiv în citoplasmă, lichidul interstiţial, iar apoi în sângele capilarelor circulaţiei mari. Difuzia dioxidului de carbon în direcţia gradientului de concentraţie (presiune) decurge foarte energic, graţie coeficientului înalt de difuzie. Transportul dioxidului de carbon din capilarele circulaţiei mari până la plămâni se efectuează pe cale convectivă, prin vehicularea sângelui timp de circa 20 sec.

Din toată cantitatea de dioxid de carbon, ieşită în sângele capilarelor circulaţiei mari, doar 10% rămân în plasmă în formă dizolvată fizic, în formă hidratată de acid carbonic şi în formă asociată cu aminogrupele proteice. Restul – 90% de dioxid de carbon – trece în eritrocite: 5% din această cantitate rămâne în eritrocite în formă dizolvată fizic (ionul de hidrogen format la disocierea acidului carbonic intercelulcr este legat de hemoglobina redusă), 21% se asociază cu hemoglobina redusă, formând carbohemoglobina, iar restul de dioxid de carbon (circa 64%) este hidratat cu concursul anhidrazei carbonice până la acid carbonic (care, de asemenea, disociază în ioni de hidrogen şi de bicarbonat). (De menţionat ca aceeaşi enzimă participă şi la reabsorbţia bicarbonatului în canaliculele renale, şi la secreţia acidului clorhidric de mucoasa gastrică, şi la secreţia bicarbonatului de către pancreas). Ulterior, anionul HCO_3^- iese din eritrocite în sânge, fiind înlocuit cu ionul de clor, care intră din plasmă în eritrocit.

Astfel, hemoglobina deoxigenată joacă un rol dublu: pe de o parte, acceptă o cantitate de dioxid de carbon, iar pe de altă parte, leagă ionii de hidrogen ce se formează la disocierea acidului carbonic. Acceptul ionilor de hidrogen de către hemoglobină accelerează reacţia de hidratare enzimatică a dioxidului de carbon şi disocierea oxihemoglobinei şi, în final, contribuie la difuzia oxigenului din eritrocit şi a dioxidului de carbon în eritrocit. Acest rol se evidenţiază cert la respiraţia cu oxigen sub presiune înaltă, atunci, când cantitatea de oxigen dizolvată în sânge este atât de mare, încât satisface în întregime necesităţile organismului, iar oxihemoglobina în capilare nu se deoxigenează, ramânând la 100% de saturaţie. Din cauza lipsei hemoglobinei reduse, scade brusc transportul de dioxid de carbon şi de ioni de hidrogen, concentraţia lor creşte în ţesuturi şi în sânge (de exemplu, surplusul de 5 mm

Hg de dioxid de carbon în sânge echivalează cu inhalarea amestecului de gaze cu conținutul de dioxid de carbon egal cu 7%). Or, în eritrocitele din capilarele circulației mari au loc reacții chimice cuplate, ce au o importanță esențială în transportul oxigenului, dioxidului de carbon și al ionilor de hidrogen.

În capilarele circulației mici procesele descrise mai sus decurg în sens opus. Dehidratarea acidului carbonic se efectuează, de asemenea, cu participarea anhidrazei carbonice, care are o acțiune reversibilă. Rezultatul final este difuzia dioxidului de carbon din eritrocite în sânge, iar apoi în alveole, iar a oxigenului – invers.

Estimând în linii generale eficacitatea transportului gazelor, putem constata următoarele. Debitul total de oxigen cu sângele arterial este de circa1,09 litri/min/organism, debitul de oxigen cu sângele venos – cu 0,84, diferența arterio-venoasă sau consumul de oxigen – 0,25 l/min/organism (doar cca 23% din oxigenul total din sânge este utilizat de organism).

Debitul venos de dioxid de carbon este egal cu 2,97 l/min/organism, debitul arterial – 2,75, iar diferența arterio-venoasă și delivrarea de dioxid de carbon – cu 0,22 l/min/organism (eficiența transportului este doar de 7%). Coeficientul respirator (raportul dintre dioxidul de carbon format și oxigenul consumat) este egal în medie cu 0,88, în funcție de substratul ce se oxidează (lipide, glucide sau proteine).

Dereglări esențiale în transportul dioxidului de carbon concomitent cu dezvoltarea acidozei severe, chiar fatale, survin în condiții de hiperoxemie.

Dereglările transportului ionilor de hidrogen

Concentrația ionilor de hidrogen în mediul intern al organismului este menținută în mod homeostatic la valoarea pH, egală în medie cu 7,36, ceea ce corespunde reacției slab alcaline a sângelui. Transportul ionilor de hidrogen în condiții fiziologice se efectuează în formă de acid carbonic și în asociație cu hemoglobina redusă. Dereglările transportului și ale eliminării din organism a ionilor de hidrogen survin în hipercapnia atmosferică, în dereglările respirației (acidoza respiratorie), dereglările funcțiilor renale (acidoza excretorie) și dereglarea transportului de dioxid de carbon în hiperoxibaric.

Manifestările dereglărilor transportului gazelor sunt hipoxemia, hipercapnia, acidoza.

35. Fiziopatologia aparatului digestiv

Conf. univ. V. Gafencu

35.1. Dereglările motivației alimentare

Hipo-anorexia înseamnă micșorarea sau lipsa completă a poftei de mâncare.

Etiologia. Hipo- sau anorexia poate fi de origine neurogenă – emoții negative, situații stresante, unele boli psihice, uneori la fetițe în perioada pubertală. Din alte cauze fac parte afecțiunile hepatice, avitaminozele, dishidriile, bolile infecțioase cu reacții febrile pronunțate, hiposecreția și hipoaciditatea stomacală, hipotireoidismul. O formă particulară de anorexie se depistează la copii în perioada neonatală din cauza suprasaturației copilului cu anumite alimente – alimentare monotonă, nerațională.

Consecințele. Malnutriție, pierdere în greutate, constipație, bradicardie, hipotonie arterială, scăderea temperaturii corpului, disproteinemie, dismetabolisme grave etc.

În cazul în care cauza nu este înlăturată la timp, hiporexia şi, îndeosebi, anorexia provoacă dereglări metabolice brutale, uneori incompatibile cu viaţa.

Hiperrexia – poftă de mâncare exagerată; ***polifagia*** – ingerare excesivă de alimente.

Se constată, în diabetul zaharat, tumori ale pancreasului endocrin (insulinoma), tireotoxicoză, după o perioadă de subnutriţie, hiperaciditate gastrică, nevroze, neurastenii etc.

Bulimia ("foame de lup") este întâlnită în caz de tumori cu localizare în fosa craniană posterioară. isterie, distonii neurovegetative, distrofii alimentare, rezecţia cardiei stomacale şi pierderea senzaţiei de saţ. În consecinţă, aceste persoane în timpul mesei ingerează alimente până când apare voma esofagală.

Dizrexia – poftă de mâncare denaturată. Se manifestă prin ingerarea unor substanţe nealimentare (var, cretă, cărbune etc.); mai frecvent este întâlnită la gravide, ceea ce, probabil, reflectă insuficienţa în organism a unor minerale.

Polidipsia – ingerare excesivă de lichide. Se constată în diabetul zaharat, diabetul insipid, consumul preponderent de alimente solide şi semisolide, consumul abuziv de sare de bucătărie, deshidratări severe etc.

35.2. Dereglările masticaţiei

Masticaţia este un proces complex, ce constă în tăierea, fragmentarea, zdrobirea şi triturarea mecanică a alimentelor solide şi semisolide în gură, înmuierea, îmbibarea lor cu salivă şi formarea bolului alimentar.

Tăierea şi fragmentarea hranei este realizată de către incisivi, zdrobirea hranei – de premolari, iar triturarea – de către molari.

Etiologia. Masticaţia se dereglează în malformaţii bucale ("gură de lup"), anomalii de poziţie a dinţilor şi maxilarului, afecţiuni dentare (paradontoze avansate, periostite alveolare, pulpite, pioree alveolară etc.), care slăbesc fixitatea dinţilor. Stomatitele grave bacteriene, toxice, scorbutul, asociate cu excitaţii dureroase, reduc timpul de masticaţie, diminuând astfel eficienţa acestui proces. Masticaţia se dereglează şi în cazul deschiderii insuficiente a gurii, în caz de afecţiuni labiale (inflamaţii acute, plăgi labiale, arsuri, retracţii cicatriceale posttraumatice sau postcaustice etc.), de contracţie a muşchilor maseteri (trismus), în tetanos, afecţiuni ale articulaţiei temporo-mandibulare

(plăgi, traumatisme, artrite, leziuni sau luxaţii meniscale etc.). Leziunile căilor nervoase aferente şi eferente (paralizia nervului trigemen sau facial al centrului deglutiţiei) afectează grav masticaţia. Dereglarea masticaţiei poate fi consecinţa unor neuroze avansate, psihopatii etc.

Consecinţele tulburărilor masticaţiei. Consecutiv dereglărilor masticaţiei are loc deglutiţia unor fragmente alimentare insuficient fărâmiţate, care pot leza mecanic mucoasa esofagiană şi gastrică. Masticaţia insuficientă diminuează evacuarea conţinutului stomacal.

Procese patologice dentare

Caria dentară – proces patologic, caracterizat prin distrucţia progresivă a ţesuturilor dentare dure (smalţului, dentinei), concomitent cu formarea unui defect în formă de cavitate.

Etiologia. De cele mai dese ori, caria este cauzată de microorganismele din sedimentările dentare, care atacă substanţa dură a dinţilor. O deosebită importanţă este acordată microflorei streptococice din grupa A (Streptococus mutans). Rolul etiopatogenetic al microflorei în caria dentară se confirmă prin faptul că la animalele amicrobiene nu se depistează caria dentară. Depunerile dentare, agresiunea microorganismelor sunt favorizate de necorespunderea dintre specificul structural şi funcţional al aparatului dento-maxilar şi caracterul alimentaţiei omului contemporan (hrană bine prelucrată chimic şi termic, consum excesiv de glucide, componenţii alimentari – substanţe minerale, aminoacizi etc.).

Patogenia. Apariţia şi dezvoltarea cariei dentare este determinată de procesele de la suprafaţa smalţului ce vin în contact cu hrana şi se spală cu salivă. Saliva exercită o acţiune protectoare asupra smalţului (curăţare şi remineralizare, rol de tampon chimic, acţiune bactericidă). Dereglările secreţiei salivare contribuie la formarea tartrului dentar, compus, în special, din poliglicani adezivi, produşi ai scindării microbiene a glucozei. Totodată, la scindarea glucidelor se formează acizi organici, care dizolvă sărurile minerale din smalţ (cristalele hidroxiapatitei). Este dovedit faptul că dizolvarea sărurilor minerale este precedată de dezintegrarea elementelor organice din smalţ (lamele, membranele prismatice) de către microorganisme. Produsele dezintegrării protidice pot forma complecşi, care mobilizează calciul din cristalele hidroxiapatitei din smalţ şi dentină.

Pe lângă factorii exogeni, în patogenia cariei un rol important le revine şi factorilor endogeni din pulpă şi structurile dentare dure. În tubii dentinuali, unde se află prelungirile odontoblaştilor, ca şi în smalţ, circulă limfa, care provine din pulpă şi asigură nutriţia structurilor dentare.

O anumită importanţă în patogenia cariei au modificările distrofice din celulele stratului periferic pulpar – odontoblaşti, care asigură normal troficitatea ţesuturilor dure ale dentinei.

Paradontoza constituie un proces inflamator-distrofic al complexului de structuri, ce înconjoară rădăcina dintelui (periodont, osul alveolar, periostul, gingia), manifestată prin rezorbţie alveolară, pioree din pungile gingivale, slăbirea fixaţiei dinţilor şi pierderea lor.

Etiologia. Un rol important în etiologia paradontozei îl prezintă supratensionarea emoţională şi stările stresante, din care cauză a fost denumită "maladie de adaptare". La apariţia paradontozei contribuie şi reducerea efortului fizic general şi masticator, microflora pungilor gingivale, subnutriţia, în special, carenţa vitaminelor C şi P. Rolul decisiv în dezvoltarea paradontozei aparţine factorului neuro-distrofic, precum şi dereglării funcţiilor glandelor salivare. În cazul unei troficităţi neadecvate, ţesuturile paradontului pot fi lezate de către enzimele salivare (kalicreina, RNA-ză etc.), precum şi de factorii activi eliberaţi din leucocite. Insufucienţa de salivă şi microfloră contribuie la apariţia tartrului dentar, care dereglează irigarea cu sânge a ţesutului parodontului, contribuind astfel la dezvoltarea paradontozei.

Patogenia. Paradontoza este generată de acţiunea colagenazei bacteriene şi a celei leucocitare. O anumită importanţă au unele dereglări endocrine (hipogonadismul, hipotireoza, hiperparatireoza, hipofuncţia incretorie a glandelor salivare).

35.3. Dereglarea secreţiei salivei

Secreţia salivară este asigurată de glandele salivare mari - parotide, submaxilare, sublinguale şi de glandele accesorii din mucoasa bucală. Glandele salivare mari sunt glande tubulo-acinoase, alcătuite din celule seroase, care secretă o salivă fluidă ce conţine amilaza salivară şi celule mucoase, producătoare de mucină. Porţiunea numită canal striat din conductele excretoare, formată din celule bogate în mitocondrii şi prevăzute

la polul apical cu microvilozități, participă la rezorbția unor ioni din saliva primară. Saliva seroasă impregnează alimentele, le înmoaie; cea mucoasă contribuie la fomarea bolului alimentar prin aderarea particulelor, facilitând astfel deglutiția.

Reglarea secreției salivare se face prin mecanisme reflexe. Arcul reflex include calea aferentă (coarda timpanului, nervul glosofaringian și vag), calea eferentă este formată din fibre vegetative parasimpatice și simpatice. Excitarea parasimpaticului intensifică secreția unei salive apoase, bogate în amilază. Stimularea simpatică diminuează secreția salivei, care devine vâscoasă, bogată în componenți organici. Centrii nervoși localizați în formațiunea reticulară reglează secreția glandelor submaxilare și sublinguale, iar cei localizați în bulb – a glandelor parotide.

În 24 ore, în funcție de rația alimentară, se secretă de la 0,5 la 1500 ml salivă, care prezintă un lichid transparent, filant prin prezența mucinei, ușor opalescent (grație fragmentelor de celule epiteliale și leucocitelor din salivă). Densitatea salivei variază, în funcție de alimentele ingerate, între 1,003–1,008; ea este hipotonică comparativ cu plasma sanguină. pH-ul salivei oscilează între 6 și 7, adică, ușor acid. Saliva conține 99,4 % apă și 0,6 % rezidiu uscat, care constă din substanțe anorganice (sărurile de potasiu și de sodiu sub formă de cloruri, bicarbonați, fosfați) – 0,2 % și substanțe organice (enzime, proteine, substanțe azotate neproteice, resturi celulare descuamate din epiteliu și leucocite) – 0,4 %. Dintre enzimele salivare, cea mai importantă este amilaza care acționează asupra amidonului fiert sau copt și îl descompune în dextrine cu molecule din ce în ce mai mici – amilodextrina, acrodextrina etc. Amilaza salivară este activată de ionii de clor, pH-ul optim de acțiune este de 6,8. La un pH – 4,5, enzima se inactivează. Amilaza își continuă acțiunea în stomac până când bolul devine acid (pH< 4,5).

La proteinele salivare se referă proteinele plasmatice, imunoglobulinele, în special din clasa IgA și IgM. În afară de IgA serică, în salivă se află și IgA secretor formată din două molecule de IgA secretorie.

Lizozimul este o enzimă ce hidrolizează lanțurile polizaharidice ale membranei unor bacterii, ceea ce declanșează acțiunea bactericidă a lizozimei asupra streptococilor, stafilococilor, micrococilor, proteusului, brucelei etc.

Kallikreina acţionează hidrolitic asupra unor glicoproteine plasmatice (kininogeni), eliberând kallidină şi bradikinină cu acţiune vasodilatatoare, care, intervenind local, provoacă creşterea fluxului sanguin necesar în menţinerea secreţiei salivare la un nivel ridicat.

Parotina este incretată de glanda parotidă. Administrată la iepuri, aceasta scade nivelul calcemiei, activizează calcificarea oaselor, stimulează calcificarea dentinei şi formarea matricei smalţului dentar. Urogastronul este factorul de creştere al fibrelor nervoase şi epidermusului, care a fost izolat din glandele submaxilare şi din ganglionii lanţurilor simpatice ale unor rozătoare şi ale omului. Injectat şoarecilor nou-născuţi, urogastronul determină creşterea numărului şi taliei neuronilor din ganglionii simpatici, fără a influenţa creşterea ganglionilor senzitivi.

Hipersalivaţia (sialoreea, ptialismul) este secreţia abundentă de salivă peste 2 l în 24 ore.

După origine poate fi:

a) fiziologică – la ingerarea alimentelor uscate şi semiuscate, iritarea receptorilor bucali cu fum de tutun sau gumă, la copiii mici în timpul erupţiei dinţilor, la gravide, îndeosebi, când sarcina este însoţită de greţuri, poate surveni un reflex condiţionat. Secreţia salivară este intens stimulată de către colinomimetice (pilocarpină, fizostigmină);

b) patologică – în diferite afecţiuni ale tractului digestiv şi ale glandelor anexe (leziuni gingivale şi dentare, stomatite toxice provocate de intoxicaţii cu metale grele (Pb, Hg, Bi) sau cu metaloizi (I, As), proteze dentare rău adaptate, angine, flegmoane amigdaliene, neoplasme bucale sau linguale, afecţiuni gastroduodenale (spasm cardial, ptoze gastrice, ulcere, cancer gastric, parazitoze intestinale etc.), afecţiuni hepatice (ciroze, colecistite cronice, diskinezii biliare etc.). Hipersecreţia salivară se constată şi în inflamaţia urechii medii, însoţită de iritarea corzii timpanice. Sialoreea apare în unele afecţiuni neurologice, cum ar fi tabesul, paralizia bulbară, epilepsia, traumatismele craniene, boala Parkinson, sindromul (AOP) – (adipozitate, oligomenoree, tumefiere parotidiană), în disfuncţiile endocrine (hipertiroidism, diabet, stări stresorice etc.).

Consecinţele sialoreei depind de faptul dacă saliva secretată excesiv este înghiţită sau se scurge din gură. În cazul în care pacientul înghite saliva, apar dereglări ale digestiei stomacale, din cauza neutralizării sucului gastric de către salivă cu pH ridicat. În cazul în care saliva se scurge din gură (dereglări de deglutiţie, paralizii bulbare, flegmoane periamigdaliene etc.), survin leziuni labiale, cutanate, uneori deshidratări cu acidoză excretorie, hipovolemii severe.

Hiposalivaţia înseamnă scăderea până la sistare completă a secreţiei salivare (hiposialie până la asialie), cu uscăciune consecutivă a mucoasei bucale (xerostomie). Hiposalivaţia poate fi:

a) fiziologică – la bătrâni, în legătură cu involuţia glandelor salivare, în anumite stări emoţionale (anxietate, frică), la ingerarea alimentelor lichide şi semilichide. La unele femei în menopauză se instalează o xerostomie tranzitorie, caracterizată prin diminuarea lentă a secreţiei salivare, uneori însoţită de modificări similare ale secreţiei lacrimale, glandele fiind nereceptive la administrarea pilocarpinei, la administrarea medicamentelor parasimpaticolitice – atropinei, care provoacă hiposalivaţie prin mecanisme nervoase centrale;

b) patologică – în deshidratări severe, transpiraţii abundente, diarei profuze, vomă incoeribilă, poliurie, în febră, stări caşectice etc. Edemele şi pleureziile provoacă hiposialii prin reducerea volumului lichidelor extracelulare. Parotiditele toxice exogene (intoxicaţii cu Pb, Hg, Cu etc.) sau toxice endogene (uremie, diabet, gută etc.), infecţioase nespecifice, sau specifice alergice provoacă la fel hiposalivaţie.

Stomatitele grave provoacă uneori încetarea completă a secreţiei salivare („achilie bucală"), acelaşi efect fiind observat şi după radioterapia tumorilor cervicale, după tratamentul iniţial sau postoperator al tumorilor glandelor salivare.

Consecinţele sunt: masticaţie şi deglutiţie anevoioasă, uscăciune în cavitatea bucală, activarea florei patogene (ca urmare a scăderii conţinutului de lizozimă), gingivite, eroziuni, ulceraţii bucale, candidoză, carie dentară, parotidite etc. Dereglările în formarea bolului alimentar şi în deglutiţie sunt urmate de leziuni faringo-esofagiene, de tulburări ale digestiei gastrice şi ale tranzitului intestinal.

35.4 Dereglările deglutiției. Disfagia

Deglutiția prezintă un proces complex, constituit dintr-o secvență rigid ordonată de reflexe, grație cărora conținutul bucal străbate faringele și esofagul, ajungând în stomac. Procesul deglutiției are loc de 500–1200 ori pe zi, din care de 50 ori în timpul somnului și numai de 200 ori în timpul meselor. Fiecare deglutiție, având durata de câteva secunde, constă din două etape:

a) etapa voluntară sau bucală constă în proiectarea bolului alimentar din cavitatea bucală în faringe; în cazul alimentelor solide etapa voluntară este precedată de masticație și insalivarea particulelor alimentare, de desprinderea unui fragment din conținutul bucal cu limba și formarea bolului alimentar, care este adus pe suprafața postero-dorsală a limbii în „poziție pregătitoare".

Procesul deglutiției începe cu închiderea orificiului bucal prin contracția orbicularului buzelor, masticația se oprește, mandibula este stabilizată prin contracția fasciculelor posterioare ale temporalului, respirația este sistată. Vârful limbii apasă pe bolta palatină, anticipând incisivii superiori, prin contracția milohioidenilor, porțiunea bazală a limbii retractată se ridică, de asemenea, spre palatul dur, prin contracția mușchilor hiogloși și stilogloși, iar maseterii se contractă, contactând arcadele dentare. Astfel, bolul alimentar, situat pe fața dorsală a limbii, este comprimat și împins dinainte înapoi, prin contracția musculaturii intrinseci a limbii, iar istmul buco- faringian se lărgește prin ridicarea vălului palatin și relaxarea musculaturii stâlpilor vălului, permițând bolului să pătrundă în faringe. Această etapă este declanșată și susținută de către stimulii alimentari - mecano-, chemo- și termoreceptorii situați la nivelul mucoasei cavității bucale;

b) etapa reflexă sau faringiană este extrem de scurtă (0,1 secunde). Stimularea receptorilor buco-faringieni de către bolul alimentar declanșează o serie de reflexe coordonate de centrul bulbar al deglutiției, care închid căile respiratorii și bolul alimentar nu poate lua decât calea esofagului.

Dereglările deglutiției sau disfagia pot interesa atât etapa bucală, cât și cea faringiană.

Etapa bucală se deregleaază în afecţiuni inflamatorii buco-linguale acute sau subacute, însoţite de senzaţii dureroase, pronunţate; prin abscese dentare, glosită, tuberculoză sau luesul lingual, angine, abscese periamigdaliene, hiposalivaţie pronunţată etc. Neoplasmele linguale produc grave dereglări ale deglutiţiei prin limitarea motilităţii limbii sau prin blocaj mecanic, ca şi anomaliile congenitale ale limbii şi, îndeosebi, ale palatului dur („gura de lup"), leziunile palatinale distructive luetice sau neoplazice, care provoacă dificultăţi în iniţierea deglutuţiei şi refluări nazale.

Deglutiţia este dificultată de afecţiuni ale musculaturii masticatorii, miastenii grave cauzate de dereglările transmiterii impulsului nervos la nivelul joncţiunii neuromusculare, de leziuni periferice sau centrale ale nervilor cranieni (V,VII, IX şi X) care coordonează deglutiţia. Cele mai grave dereglări ale deglutiţiei le provoacă paralizia vălului palatin de origine neurotică sau centrală, paralizia bulbară, abscesele sau tumorile bulbare. Leziunile acute ale istmului orofaringian (postcaustice) sau consecinţele lor tardive (stenoze) provoacă dificultăţi de trecere a bolului alimentar din gură în faringe.

Etapa faringiană a deglutiţiei se complică în inflamaţiile acute faringiene, stenozele cicatriceale, abscese reci retrofaringiene, în prezenţa corpilor străini, spondilitele cervicale tuberculoase, tumorile benigne sau maligne ale faringelui la care se deregleaază mecanic deglutiţia. Leziunile nervoase centrale (dereglările cerebrovasculare, parkinsonismul, siringomielia şi poliomielita bulbară etc.) diminuează forţa de contracţie a constrictorului faringian şi face imposibilă iniţierea unei contracţii peristaltice, care trece conţinutul faringian în esofag. În aceste cazuri, vălul palatin nu se poate ridica normal şi lichidele înghiţite reflueaază pe nas.

Abolirea reflexelor de apărare, laringiene, în caz de narcoză, intoxicaţiile cu barbiturice, morfină, în come uremice, hepatice, diabetice etc., permite pătrunderea în căile respiratorii a conţinutului faringian cu consecinţe foarte grave.

Mobilitatea laringelui în timpul deglutiţiei este esenţială pentru desfăşurarea normală a timpului faringian de deglutiţie, de aceea procesele patologice ce imobilizează laringele (carcinoame laringiene sau tiroidiene, infecţiile cronice – lues, tuberculoză etc.) împiedică ascensiunea lui sub baza limbii, în timpul în care bolul alimentar străbate laringele, provocând grave alterări ale procesului deglutiţiei.

35.5. Dereglările secreției gastrice

Stomacul prezintă un segment dilatat al tractului digestiv superior, unde are loc depozitarea alimentelor, îmbibarea lor cu suc gastric, prelucrarea chimică şi mecanică şi transformarea acestora într-o suspensie neomogenă foarte acidă (chim gastric), evacuată mai apoi ritmic în duoden. Acidul clorhidric şi enzimele gastrice, în special, pepsinele, pregătesc chimul alimentar pentru digestia intestinală finală.

Absorbția gastrică este minimă, deoarece celulele mucoasei intacte sunt impermeabile pentru majoritatea componenților chimului gastric (complexe macromoleculare proteicie, polizaharide, toxine microbiene, alți compuşi macromoleculari), exercitând astfel doar funcția de barieră. Excepție fac apa şi unii electroliți, precum şi unele substanțe liposolubile, pentru care mucoasa este permeabilă în ambele direcții (de ex., etanolul). Substanțele hidrosolubile (glucoza, acizii aminați, ureea, Na^+, K^+, Fe^+, gazele etc.) se resorb din stomac în cantități neglijabile.

Digestia diverşilor constituenți alimentari în stomac nu este finală. Astfel, scindarea amidonului, începută în cavitatea bucală sub acțiunea amilazei salivare, continuă şi în stomac, până când pH-ul conținutului gastric nu scade sub 4,0. Digestia proteinelor are loc sub influența pepsinei, ce devine activă doar la pH-ul gastric sub 3,0 şi dezintegrează celulele musculare şi fibrele conjunctive. Pepsina scindează fragmentele polipeptidice de diverse dimensiuni,eliberând nu mai mult de 15% din azotul aminic. Prin urmare, marea majoritate a proteinelor integre este evacuată în duoden, unde sunt scindate până la produşi finali sub acțiunea enzimelor proteolitice, pancreatice şi intestinale. Digestia lipidelor în stomac este foarte redusă, deoarece lipaza gastrică este activă doar la un pH 6–7 şi inactivă în mediu acid. Emulsiile naturale şi artificiale sunt fragmentate de către HCl şi pepsină în picături mari de grăsime dificil digerabile. Acțiunea lipazei gastrice scade o dată cu creşterea numărului atomilor de carbon din structura acizilor graşi, de aceea hidroliza grăsimilor, în care predomină acizii graşi cu lanț lung, este neglijabilă la adulți şi redusă la copii. Grăsimile nedigerate, solide sau lichide, plutesc în conținutul gastric, evacuându-se mai apoi din stomac, după ceilalți constituienți ai chimusului.

Funcția secretorie a stomacului

Sucul gastric prezintă un amestec de apă, electroliți și proteine plasmatice, împreună cu multiple elemente celulare ale mucoasei gastrice. Cantitatea totală de suc gastric secretat în 24 ore este de aproximativ 1200–1500 ml, cu variații dependente de dietă și alți factori ce pot influența secreția gastrică. Sucul gastric este un lichid incolor, opalescent sau transparent, în funcție de cantitatea și calitatea mucusului izotonic, cu densitatea de 1001–1010, pH 0,9–1,2, constituit în proporție de 99,4% din apă și 0,6% substanțe anorganice (HCl, NaCl, KCl, fosfați de calciu și magneziu etc.) și organice (enzimele proteolitice, lipolitice, lizozimul, ureaza, renina, factorul antianemic intrinsec).

Controlul fiziologic al secreției gastrice cunoaște trei faze:

• *faza cefalică* asigură o secreție moderată cu rol permanent în pregătirea digestiei; este realizată prin mecanisme reflex condiționate și necondiționate (la excitarea receptorilor bucofaringieni de către alimentele prezente în cavitatea bucală, masticație și deglutiție);

• *faza gastrică* constă din două componente:

a) componenta reflex necondiționată, mediată de inervația vagală cu stimularea secreției acide;

b) componenta umorală – efectuată de gastrină, acetilcolină și histamină;

• *faza intestinală* inhibă secreția și motilitatea gastrică prin enterogastronul secretat de mucoasa duodenală la contactul cu chimul gastric acid.

Hipersecreția gastrică și hiperclorhidria

Hipersecreția gastrică, asociată cu hiperaciditatea, poate fi provocată de unii componenți alimentari, care intensifică producerea gastrinei – stimulator umoral al secreției gastrice (cofeina, etanolul, sărurile de calciu, aminoacizii). Hiperclorhidria este caracteristică pentru sindromul Zollinger-Ellison – tumoare gastrinoproducătoare, localizată în pancreas (65–75%), sau alte organe de vecinătate.

Hipergastrinemia provoacă două efecte sinergice:

a) hiperstimularea celulelor stomacale parietale cu hipersecreție hiperacidă;

b) majorarea numărului de celule secretoare parietale.

La rându-i, excesul de HCl inhibă secreția de gastrină, ceea ce prezintă un mecanism protectiv contra acțiunii agresive a hiperacidității. La pH-ul egal cu 2,0 secreţia gastrinei se stopează şi, totodată, sporeşte secreţia mucusului alcalin, bogat în bicarbonaţi (pH 7,36), iar mucoasa gastrică absoarbe ionii de hidrogen. Refluarea în stomac a conţinutului duodenal bogat în bicarbonaţi participă iarăşi la neutralizarea clorurii de hidrogen. De menționat că acest mecanism este redus de spasmul piloric provocat de hiperaciditatea gastrică, ceea ce conduce la chimostază gastrică, pirozis, eructație, uneori vomă. În condiții de hiperaciditate gastrică, evacuarea chimului gastric în duoden se efectuează în porții mici, însuşi chimul alimentar este minuțios prelucrat mecanic şi chimic, din care cauză digestia şi absorbția intestinală este excesivă, reziduul mecanic al bolului fecal este redus ca volum şi stimulează insuficient peristaltismul intestinal, ceea ce se soldează cu un tranzit intestinal lent, cu constipații frecvente.

Hiposecreția şi hipoaciditatea. Anaciditate. Aclorhidrie. Achilie

Aclorhidria înseamnă absența totală a HCl în sucul gastric, care este asociată de anaciditate stomacală – pH stomacal la valori neutre. Achilia stomacală înseamnă lipsa completă a HCl şi a enzimelor în sucul stomacal.

Aclorhidria se întâlneşte sub două forme:

a) *aclorhidrie falsă*, ca rezultat al hipersecreţiei neparietale de mucus şi bicarbonaţi, care neutralizează aciditatea stomacală;

b) *aclorhidrie adevărată,* rezistentă la stimularea cu histamină, gastrină, insulină etc.; se depistează în cazul distrofiei masive a masei celulare parietale, gastritelor atrofice, cancerului gastric difuz.

Cauzele aclorhidriei sunt modificările atrofice sau degenerative ale mucoasei stomacale, în special, ale celulelor parietale ale glandelor fundice, identificate frecvent în gastritele cronice atrofice, în formele infiltrative ale cancerului gastric, avitaminoze, anemii, în stomacul operat, afecțiuni hepatice etc.

În lipsa HCl, pepsina rămâne inactivă, ceea ce face imposibilă scindarea preliminară a proteinelor în stomac, iar mai apoi scindarea şi absorbția lor în intestin. În final, survine maldigestia şi malabsorbția proteinelor. Anaciditatea, hipoaciditatea stomacală favorizează colonizarea excesivă a tractului gastrointestinal cu floră bacteriană,

inclusiv patogenă, care intensifică procesele de fermentare şi putrefacţie în stomac, asociate cu dereglări dispeptice esenţiale. Evacuarea chimului gastric în duoden este accelerată, pilorul rămânând permanent întredeschis. Chimul gastric, prelucrat insuficient mecanic şi chimic, irită mucoasa intestinală, intensifică peristaltismul intestinal, accelerând pasajul conţinutului intestinal cu maldigestie, malabsorbţie. Se instalează sindromul diareic cu steatoree, hipovitaminoze, dereglări metabolice, dizechilibru hidroelectrolitic, deshidratarea organismului, mai târziu, cu subnutriţie, pierderea masei corporale.

35.6. Dereglările tonicităţii şi motilităţii stomacului

Hipertonusul şi hiperkinezia stomacală se constată în gastrite hipertrofice şi ulcer gastroduodenal asociate, de obicei, cu hipersecreţie şi hiperclorhidrie. Procesul inflamator în mucoasa stomacală sporeşte excitabilitatea plexurilor intramurale, îndeosebi a celui submucozal, cu efect vagal exagerat, motilitatea stomacală este majorată. Radiologic, stomacul are forma "de cârlig" cu volum redus. Undele peristaltice sunt adânci, rapide şi frecvente.

Hipotonia şi hipokinezia stomacală se depistează în gastrită atrofică, gastroptoză, conţinut sporit de grăsimi în alimente, poate fi constituţională la persoanele astenice, în sedentarism cu un regim alimentar monoton ce inhibă activitatea motorie a stomacului. Poate fi rezultatul hipersecreţiei intestinale a peptidelor intestinale vasoactive şi gastroinhibitoare, a secretinei. Se manifestă prin refluxul conţinutului stomacal în esofag şi pirozis.

Sindromul postalimentar precoce – dumping. Sindromul dumping deseori prezintă o consecinţă a gastrectomiei parţiale. În perioada postoperatorie acest sindrom în cca 50% din cazuri poartă un caracter tranzitoriu, ameliorându-se progresiv, şi numai în 10% din cazuri reprezintă o problemă postoperatorie serioasă. Manifestările precoce pot coexista cu hipoglicemia postalimentară tardivă. După vagotomie cu antrectomie sau operaţie de drenaj, incidenţa sindromului dumping este apreciată între 14–35%. Extinderea rezecţiei şi tipul anastamozei favorizează apariţia sindromului dumping, acesta fiind de trei ori mai frecvent după anastamoză Billroth II. De regulă, sindromul dumping apare la 3–4 săptămâni după

intervenţie şi durează câteva zile sau săptămâni, rareori durata acuzelor este de luni sau chiar ani de zile.

Factorul iniţiator al acestui sindrom constă în dereglarea funcţiei pilorice, ca o consecinţă a rezecţiei sau operaţiei de drenaj, ceea ce permite evacuarea rapidă a alimentelor în segmentul jejunal proxim şi declanşarea unui şir de reflexe cardiovasculare, vasomotorii şi gastrointestinale. În mod normal, sfincterul piloric reglează pasajul gastroduodenal şi previne încărcarea hiperosmolară a segmentului duodeno-jejunal. În caz de gastrectomie cu anastomoză gastrojejunală, se înlătură sfincterul piloric, ceea ce contribuie la influxul rapid de lichide hipertonice în jejun, la distensie jejunală cu declanşarea reflexelor vegetative, la filtrarea rapidă prin osmoză a lichidului intravascular în lumenul intestinal şi hipovolemie cu hemocontraţie.

Un alt mecanism patogenetic posibil constă în eliberarea substanţelor vasoactive (serotonina, bradikinina), care conduc la apariţia fenomenelor vasomotorii. Alţi factori importanţi în patogenia sindromului dumping pot fi hipokaliemia postalimentară şi hiperglicemia postalimentară timpurie.

Sindromul dumping se manifestă prin hipovolemie cu un şir de reacţii vasomotorii, manifestate prin hipotensiune arterială, tahicardie, uneori sincopă, transpiraţie, paloare, eritem (datorită eliberării serotoninei), dureri în regiunea epigastrică, greţuri, vărsături şi diaree. Aceste manifestări apar peste câteva minute după alimentaţie şi dispar peste 20–60 de minute. În marea majoritate a cazurilor, ele au tendinţa de a se ameliora spontan sau sub influenţa reglementării alimentaţiei.

Refluxul gastroesofagal. Mai frecvent prezintă o manifestare a dereglărilor tonicităţii şi motilităţii stomacului sau se depistează ca variantă de normă la sugari şi chiar la adulţi, manifestându-se prin tranzitul retrograd al conţinutului gastric în esofag.

Drept cauză principală a refluxului gastroesofagal serveşte rezecţia chirurgicală a sfincterului esofagian distal, cu alterarea mecanismelor eso-gastrice antireflux, la care deseori se asociază şi incompetenţa mecanismelor pilorice antireflux.

Se manifestă clinic prin pirozis şi regurgitarea unui lichid acru sau amar.

Consecițele refluxului gastroesofagal depind de efectele nocive ale conținutului gastric (HCl, pepsină, săruri biliare și enzime pancreatice), care pot provoca esofagită peptică, ulcer esofagal și chiar stenoză esofagiană și rezistența mucoasei esofagiene la acțiunea peptică a sucului gastric, asigurată de epiteliul pavimentos stratificat.

Agresivitate pentru esofag prezintă lichidele gastrice refluate. La o concentrație sporită de HCl, pH-ul esofagian poate scădea sub 2 și produce leziuni ale mucoasei. Astfel, incidența esofagitei are o tendință de creștere la persoanele cu hipersecreție și hiperaciditate gastrică.

Prezența în lichidul refluat cu un pH 2,0 a pepsinei sporește la maximum activitatea proteolitică și, respectiv, agresivitatea acestuia. Sărurile acizilor biliari iarăși potențează efectele nocive ale acidului clorhidric și pepsinei, deoarece sporesc permeabilitatea membranelor celulelor mucoasei esofagiene pentru H^+. Un rol nociv au, probabil, și enzimele pancreatice.

Factorii protectori sunt multipli și foarte eficienți. Rezistența epiteliului esofagian este relativ redusă, în timp ce straturile profunde ale peretelui esofagian sunt mult mai rezistente, ceea ce explică incidența relativ mică a ulcerelor și a perforațiilor esofagiene. Secrețiile esofagiene sunt reduse la fel, din care cauză capacitatea lor de neutralizare a acidității gastrice este mică, în schimb, mucoasa esofagiană, ca și cea gastrică, este impermeabilă pentru H^+, ceea ce prezintă un important mecanism protector.

Constituienții salivari, bicarbonatul și polizaharidele sulfatate neutralizează HCl și, implicit, inactivează pepsina, exercitând astfel un important rol protector. Un alt mecanism de apărare, extrem de util, constă în micșorarea timpului de contact al mucoasei esofagiene cu lichidul refluat prin mecanisme fiziologice de epurare, în special, prin intensificarea undelor peristaltice secundare, care întorc rapid în stomac lichidele refluate. Importanța acestui mecanism de protecție s-a dovedit prin faptul că la pacienții cu esofagită de reflux, de regulă, sunt prezente și anomalii ale motilității esofagului distal, din cauza unor afecțiuni, cum ar fi scleroza sistemică progresivă, neuropatia diabetică etc., situații în care contracțiile esofagiene sunt slabe și insuficiente ca mecanisme de epurare.

Mecanismele morfofuncționale gastroesofagiene antireflux dețin un rol fundamental în realizarea competenței sfincterului esofagian distal, în

condițiile existenței unui gradient de presiune pozitiv de-a lungul joncțiunii gastro-esofagiene. În cadrul acestor mecanisme se atribuie o importanță mai mare factorilor de rezistență mecanică, printre care menționăm: unghiul cardio-esofagian, ligamentul freno-esofagian, ligamentele marii tuberozități a stomacului, mecanismul diafragmatic de valvă, rozeta formată de faldurile mucoasei gastrice, presiunea paraesofagiană a segmentului intraabdominal etc. Cercetările recente atestă că rolul principal în prevenirea refluxului gastroesofagian aparține sfincterului esofagian, reprezentat la om de o zonă de 2,5 cm, situată la joncțiunea eso-gastrică. Această zonă, neindividualizată anatomic, în condiții de repaus, se manifestă printr-o contracție tonică ce asigură în normă o presiune de 12–30 mm. Hg, superioară presiunii abdominale, care se opune refluxului.

Refluxul gastroesofagal idiopatic este atribuit unei dereglări primare a competenței sfincterului esofagian distal. S-au evidențiat 3 dereglări funcționale ale acestui sfincter, și anume:

- incompetența sfincteriană în condiții bazale, datorită unor dereglări ale proprietăților funcționale ale mușchiului circular al sfincterului;
- scăderea presiunii sfincterului esofagian distal;
- printr-un mecanism încă necunoscut.

Refluxul gastroesofagal secundar poate fi depistat atât în normă, cât și în unele stări patologice, cum ar fi sclerodermia, după intervențiile chirurgicale efectuate pe cardie (cardioplastică), gastrectomiile polare superioare, vagotomia tronculară; neuropatia diabetică și alcoolică determină afecțiuni ale sistemului vegetativ cu dereglări motorii esofagiene, uneori, prin incompetență esofagală distală.

Sarcina, îndeosebi în ultimul trimestru, în 30–50% din cazuri, este însoțită de pirozis, reflux gastroesofagal, datorită hipotoniei sfincterului esofagian distal.

Manifestările refluxului gastroesofagal constituie pirozisul însoțit de dureri retrosternale. De obicei, ingestia de alcaline, conduce la dispariția pirozisului. Regurgitația de lichid acru sau amar în cavitatea bucală, însoțită de tuse, poate provoca aspirația lichidului.

35.7. Chimostaza gastrică. Refluxul duodeno-gastric

Întârzierea evacuării gastrice cu stază consecutivă este cea mai frecventă manifestare a dereglării motricității gastrice, provocată de disfuncția tonusului și peristaltismului gastric sau de prezența unui obstacol funcțional sau anatomic la nivelul pilorului.

Cauza cea mai frecventă a disfuncțiilor motorii ale stomacului este vagotomia chirurgicală. Toate tipurile de vagotomie afectează motilitatea gastrică. Întârzierea evacuării conținutului stomacal poate fi provocată și de alți factori, cum ar fi durerea intensă (colică renală sau biliară), intervențiile chirurgicale sau traumatismele abdominale, leziunile inflamatorii (pancreatita, apendicita, peritonitele etc.). Același efect pot avea și dereglările hidroelectrolitice în diabet, afecțiunile hepatice, insuficiența renală cronică, bolile sistemului nervos central (tumori cerebrale, poliomielită, tabes etc.).

Disfuncțiile motorii gastrice sunt prezente în ulcerul gastric cu diverse localizări: localizarea acestuia la nivelul corpului gastric conduce la întârzierea evacuării gastrice a chimului solid, în timp ce lichidele se evacuează normal.

Tulburările motilității gastrice cu stază consecutivă, împreună cu dereglările secretorii și refluxul duodeno-gastric, dețin un rol important în apariția și evoluția ulcerului gastric.

Obstrucția mecanică a pilorului, la fel, poate provoca dificultăți în evacuarea conținutului stomacului. În perioada neonatală obstrucția pilorică este consecința hipertrofiei stratului circular al musculaturii regiunii pilorice și a îngroșării fibroase a submucoasei – stenoza hipertrofică a sugarului. Afecțiunea se manifestă prin vărsături în jet după alimentare, ceea ce conduce la dereglări hidroelectrolitice și de nutriție. Cauza hipertrofiei nu este încă precizată. Se presupune că aceasta ar fi reacția compensatorie la o disfuncție a musculaturii antrale. La adult, stenoza pilorică este consecința ulcerului gastric sau duodenal, a cancerului gastric, a cicatrizării leziunilor provocate de substanțe caustice, a aderențelor extrinseci, neoplasmelor infiltrative (mai ales din pancreas), a leziunilor inflamatorii.

Stenoza pilorică se manifestă prin dureri, adesea calmate prin vărsături abundente, cu un conținut abundent de lichide, uneori cu alimente ingerate la

prânzul precedent. Aceste vărsături produc deshidratare, hipokaliemie, alcaloză excretorie, hiperazotemie. În faza de atonie, stomacul dilatat este inapt de a se contracta, radiologic arată ca o pungă imensă, atonică, plină cu lichid şi reziduuri alimentare.

Refluxul duodeno-gastric deseori este generat de incapacitatea sfincterului piloric de a împiedica fluxul retrograd al conţinutului duodenal în stomac, ceea ce poate avea un rol important în patogenia gastritelor cronice şi a ulcerului gastric. Fluxul retrograd al conţinutului duodenal în stomac poate fi şi o consecinţă a ulcerului gastric, ca rezultat al contracţiei duodenale nesincronizate cu contracţia antrală, sau în cazul contracţiilor duodenale rapide. Dintre componenţii agresivi ai conţinutului duodenal, apţi de a altera mucoasa gastrică, fac parte sărurile biliare, enzimele pancreatice.

35.8. Greaţa. Voma fiziologică şi patologică

Greaţa este o senzaţie specific umană, fără o definiţie exactă, termenul având un sens fiziopatologic, psihologic, literar.

Etiologia. Există o serie de factori ce pot provoca această senzaţie, cum ar fi stimularea labirintică, amintirile neplăcute, durerea etc.

Patogenie. Deseori greaţa este asociată cu hipersalivaţia, lăcrimarea şi alte fenomene vegetative (ameţeli, midriază, tahicardie, respiraţie profundă, frecventă şi neregulată). În acelaşi timp are loc reducerea peristaltismului gastric, tonusul duodeno-jejunal creşte, favorizând refluxul duodeno-gastric. Astfel, are loc acumularea conţinutului duodeno-gastric în corpul şi fundul stomacului, menţinută prin apariţia unei contracţii la nivelul incizurii angulare. Aceste contracţii precedează expulzia, fiind, de fapt, nişte mişcări respiratorii spasmodice şi abortive cu glota închisă, caracterizate prin divergenţa mişcărilor inspiratorii ale musculaturii toracice şi ale diafragmului faţă de contracţiile expiratorii ale musculaturii abdominale. În cursul acestor mişcări, porţiunea pilorică a stomacului se contractă, iar cea proximă se relaxează. Astfel, conţinutul stomacal este orientat în sens retrograd.

Voma reprezintă evacuarea forţată a conţinutului gastrointestinal pe cale bucală. Poate avea un caracter fiziologic, protectiv sau patologic.

Voma protectoare. Semnificaţia protectivă constă în înlăturarea din tractul digestiv a substanţelor nocive de origine endo- sau exogenă. Voma apare în caz de intoxicaţii alimentare sau acumulare excesivă a produşilor toxici în organism, în insuficienţa hepatică, renală, administrarea unor medicamente etc.

Voma patologică este consecinţa unor tulburări motorii, metabolice, nervoase sau a obstrucţiei tractului digestiv la diferite niveluri. Deşi factorii etiologici, care pot produce vărsături, sunt multipli, răspunsul emetic este declanşat prin reflexe ce se centralizează în trunchiul cerebral, actul vomitiv fiind un fenomen somato-visceral integrat.

Patogenia. Voma include un complex secvenţial de fenomene neuromusculare, care pot fi reproduse experimental. La animale, stimularea electrică a regiunii bulbare induce voma, iar distrugerea acestei regiuni face ca animalul să devină refractar la stimulii emetici. Astfel s-a constatat că centrul de coordonare a vomei se află în bulb, în porţiunea latero-dorsală a lui, formaţiunea reticulară se află în vecinătatea centrilor respiratori, vasomotori, salivari şi ai defecaţiei, nuclei cu care centrul emetic realizează conexiuni neuronale. Stimularea centrului emetic bulbar se produce uneori prin majorarea presiunii intracraniene, traumatisme craniene, tumori cerebrale, meningite. Vărsăturile produse prin iritarea directă a centrului bulbar nu sunt precedate de greţuri, iar participarea muşchilor voluntari este modestă – vărsături în get.

Majoritatea vărsăturilor sunt produse reflex prin impulsuri declanşate de la nivelul unor zone receptoare, de unde stimulii ajung pe căi aferente la centrul bulbar al vomei.

Impulsurile emetice au trei zone de origine:

1. zona declanşatorie chemoreceptorie (Chemoreceptive Trigger zone- CTZ) din vecinătatea centrului vomei, situată la nivelul planşeului ventriculului IV; această zonă este stimulată direct de către substanţele prezente în sânge sau licvor (insuficienţa renală cronică cu uremie, acidoza diabetică, substanţe toxice exogene şi unele medicamente, cum ar fi apomorfina, digitala, citostaticele), iar distrucţia acesteia aboleşte răspunsul emetic central. Acelaşi centru mediază şi vărsăturile din cadrul chinetozelor;

2. receptorii din organele interne (tractul gastrointestinal şi glandele anexe, arborele biliar, cordul, rinichii şi ureterele, organele genitale, peritoneul) la iritarea mecanică sau chimică. Experimental acest mecanism poate fi reprodus prin administrarea orală a sulfatului de cupru, care posedă o puternică acţiune emetizantă prin excitarea receptorilor periferici din tractul gastrointestinal;

3. structurile nervoase suprabulbare (lobul central frontal, diencefalul etc.), care mediază acţiunea unor stimuli psihogeni (emoţii, dureri, discuţii despre subiecte neplăcute, imagini dizgraţioase, vederea sângelui, mirosuri dezagreabile), impulsurile labirintice (răul de mare, de avion etc.).

Căile eferente sunt somato-viscerale, fiind reprezentate, în special, de nervii frenici (inervează diafragmul), nervii spinali (muşchii intercostali şi abdominali), nervii cranieni (musculatura faringelui, vălului palatin etc.), nervii pneumogastrici (faringe, laringe, esofag, cardia, stomac etc.) şi nervii simpatici.

Voma este asociată cu hipersalivaţia, dilataţia pupilară, transpiraţia, tulburările de ritm cardiac, inversarea peristaltismului intestinal, defecaţia.

Consecinţele vomei. Vărsăturile, indiferent de mecanismele prin care se produc, determină pierderea conţinutului gastrointestinal, compus din alimente şi secreţii digestive. În cazul vărsăturilor masive şi repetate, se produc pierderi hidro-electrolitice severe, care se răsfrâng asupra constantelor electrolitice şi acido-bazice.

Hipokaliemia este consecinţa aportului alimentar scăzut, precum şi a pierderilor secreţiilor digestive cu conţinut bogat în potasiu. Pierderea potasiului induce deplasări ionice secundare. Pentru compensarea hipokaliemiei are loc afluxul K^+ din celulă, iar în locul lui în celulă se acumulează H^+, ceea ce, împreună cu alte mecanisme, contribuie la instalarea alcalozei metabolice.

Depleţia de potasiu, asociată cu alcaloza, deregleză reabsorbţia renală a Na^+ şi K^+, majorând eliminările cu urina ale ambilor ioni. Pierderea de Na^+ activizează sistemul renină-angiotenzină-aldosteron, care accentuează şi mai mult pierderea renală de potasiu, concomitent cu intensificarea absorbţiei sodiului în tubii distali. În caz că acest cerc vicios se menţine timp îndelungat,

survin modificări morfologice tubulare renale, asemănătoare celor depistate în nefropatia kaliopenică.

Alcaloza se realizează prin mecanisme multiple. Pierderea sucului gastric cu concentrație mare a H^+, reducerea volumului extracelular și hipopotasemia, cu deplasarea intracelulară a H^+, sunt principalii factori care generează alcaloza metabolică. Depleția de sodiu se datorează pierderilor digestive, la care pe parcurs se asociază pierderile renale. Consecințele depleției de sodiu sunt hiponatriemia, hipotensiunea arterială, reducerea volumului sanguin, hemoconcentrația și activarea sistemului renină-angiotenzină-aldosteron. Nivelul reninei și aldosteronului plasmatic sporește, în timp ce sensibilitatea față de mediatorii presori scade. Debitul sanguin renal și filtrarea glomerulară scade, sporește conținutul de creatinină în sânge.

35.9. Dereglările funcțiilor protective (antiulcer) ale stomacului

Ulcerogeneza gastrică și duodenală

Boala ulceroasă prezintă autodigestia mucoasei de către pepsina proprie în prezența clorurii de hidrogen, ca o consecință a dezechilibrului dintre factorii ce agresează mucoasa și factorii protectivi, cu funcție de contracararea agresiunii.

Factorii agresivi:

a. hipersecreția clorhidropeptică;

b. infecția locală cu bacteriile din grupa Helicobacter pylori;

c. factori condițional agresivi.

Factorii protectivi:

a. stratul neactiv de mucus și bicarbonați;

b. stratul de celule epiteliale ale stomacului și de enterocite, care produc activ mucină și bicarbonați;

c. patul microcirculator al mucoasei gastroduodenale.

Hipersecreția de acid clorhidric este factorul patogenetic principal în ulcerogeneza gastro-duodenală, care poate avea loc în mai multe cazuri:

– creșterea numărului de celule parietale, determinată de mecanismul genetic autosomal dominant;

– hiperpepsinogenemia, hipersecreția de gastrină;

– hipertonusul vagal, asociat cu debitul bazal foarte majorat de acid clorhidric, ce poate fi anihilat prin administrarea anticolinergicelor sau prin vagotomie;

– sensibilitatea sporită a celulelor parietale față de gastrină sau stimulii vagali;

– hipergastrinemia (de ex., însindromul Zollinger-Ellison);

– stimularea exagerată, observată la bolnavii cu ulcer duodenal;

– excesul de pepsină, enzimă proteolitică, activitatea optimă a căreia este la un pH de 2–3,3;

– hiperpepsinogenemia 1 mai mare de 130 mg/litru (pepsina 1 este cea mai agresivă și are cea mai mare activitate mucolitică); pepsina 1 constituie un marker genetic cu transmitere autosomal dominantă, exprimată prin hiperaciditate, creșterea concentrației serice a ei și gastrită superficială;

– dereglarea concordanței dintre secreția sucului gastric acid și a conținutului duodenal alcalin.

– dereglarea compoziției învelișului mucos al epiteliului stomacal – reducerea conținutului de mucoglicoproteide, care contribuie la procesele reparative în mucoasă; aceste mucoglicoproteide, numite surfactant gastric, acoperă cu un strat subțire mucoasa stomacală și o protejează de factorii agresivi.

Helicobacter pylori (HP) constituie un factor de agresiune bacterian, care intervine în ulcerogeneza gastrică și duodenală. HP reprezintă o specie microbiană adaptată la mediul acid și la particularitățile mucoasei gastrice, pe care o colonizează, inclusiv insulele de metaplazie gastrică din esofag, duoden. Pătrunde în organism pe cale orală cu alimentele și, mai frecvent, cu apa.

HP posedă flagele ce îi permit motilitatea și pătruderea prin stratul de mucus. Se atașează specific la structurile lipidice din membranele celulelor mucoasei gastrice. Factorii de patogenitate îi constituie enzimele și citotoxinele, pe care le secretă. Enzimele patogene sintetizate și eliberate de HP sunt ureaza (scindează ureea care se elimină prin mucoasa gastrică, generând amoniu cu rol inhibitor asupra ciclului acizilor tricarboxilici și metabolismului aerob al celulelor mucoasei gastrice; atmosfera de amoniu din jurul germenului are rol protector pentru el

prin inducerea pH-ului alcalin), fosfolipaza A şi proteaza digeră mucusul şi membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice şi duodenale).

Citotoxina vacuolizantă prezentă la 65% din HP conduce la formarea de vacuole în celulele mucoasei. Tulpinile izolate de la bolnavii cu ulcer duodenal sunt toate secretorii de citotoxină vacuolizantă.

HP produce ulcerul prin acţiunea directă asupra celulelor mucoasei gastrice şi duodenale, urmată de un proces inflamator, cât şi prin declanşarea secreţiei agresive clorhidropeptice.

Inflamaţia mucoasei gastrice se produce la acţiunea toxinelor citopate şi este întreţinută de mediatorii inflamatori potenţi, cum este factorul activator plachetar, leucotriena B_4 şi fosfolipaza A_2. Aceşti mediatori sunt puternic chemotactici şi citotoxici, induc migrarea neutrofilelor şi monocitelor în mucoasa gastrică antrală, generând leziuni inflamatorii active. Abundenţa de neutrofile şi monocite accentuează leziunile mucoasei prin generarea radicalilor liberi de oxigen.

Mecanismul ulcerogen indirect al HP constă în creşterea secreţiei clorhidropeptice. Bolnavii cu UD, HP^+ prezintă hipergastrinemie, care implică hiperaciditate.

Drept factori condiţional agresivi sunt consideraţi lipaza şi bila. Bila conţine acizi biliari (AB), soluţii hipertonice ale diferitelor complexe chimice, acidul oleic, care posedă o acţiune alterantă asupra mucoasei stomacale. În caz de refluxuri frecvente ale bilei, în regiunea antrală a stomacului pot surveni leziuni ale stomacului. Refluxul duodeno-gastric al acizilor biliari produce „gastrita de reflux biliar", entitate caracterizată prin eroziuni gastrice multiple şi sângerare difuză. Mecanismul ulcerogen se datorează efectului detergent al AB (acidul dioxicolic, acidul chenodioxicolic şi acidul colic), iar isolecitina ce se formează din lecitină, sub acţiunea bacteriană, are la fel un efect mucolitic pronunţat.

Ca factori condiţional agresivi exogeni pot servi prepartele antiinflamatoare nesteroide, steroide, etanolul, nicotina etc. Nicotina şi alţi componenţi ai fumului de ţigară provoacă vasoconstricţia la nivelul patului microcirculator al mucoasei gastrointestinale, atenuând astfel rezistenţa ei la acţiunea factorilor agresivi şi implicit inhibă procesele reparative. Totodată, nicotina diminuează secreţia bicarbonaţilor de către

pancreas, care atenuează iarăşi protecţia mucoasei gastroduodenale faţă de factorii ulcerogeni.

Apariţia ulcerului gastroduodenal este generată de unele maladii cronice, cum ar fi afecţiunile pulmonare, ciroza hepatică, insuficienţa renală etc. În afecţiunile pulmonare se instalează acidoza sistemică, respectiv, şi a peretelui stomacal. În ciroza hepatică, insuficienţa renală scade gradientul pH-lui dintre lumenul stomacal şi celulele epiteliale din cauza intensificarării retrodifuziunii ionilor de H^+ în mucoasă.

Diminuarea factorilor de apărare constituie al doilea mecanism patogenetic al ulcerogenezei. Protecţia mucoasei gastrice şi duodenale de factorii agresivi reprezintă rezultatul final al unor mecanisme complexe de tip fiziologic şi anatomic, care sunt apte de a proteja mucoasa gastroduodenală de agresivitate a soluţiei de HCl secretate în concentraţii excesive.

Stratul inactiv de mucus şi bicarbonaţi prezintă prima linie de protecţie. Acesta prezintă bariera mucobicarbonică sub forma unui strat ce aderă la membrana apicală a celulelor epiteliale, are o grosime de 0,2–0,5 mm şi acoperă cca 98% din suprafaţa internă a stomacului şi duodenului. În stomac, mucusul este secretat de către celulele mucipare, iar în duoden – de celulele mucipare şi glandele Brunner.

Funcţia esenţială a mucusului este protecţia mucoasei gastroduodenale prin formarea unui strat de gelatinizat şi foarte vâscos ce împiedică retrodifuziunea ionilor de H^+. Mucusul are şi funcţia de lubrifiere a mucoasei. În plus, pe suprafaţa lumenală a mucusului se află un strat fin de fosfolipide, iar în stratul de mucus există micele de fosfolipide cu proprietăţi hidrofobe, ceea ce împiedică dizolvarea factorilor alteranţi şi agresivi ce sunt în marea lor majoritate hidrosolubili. Sinteza de mucus este stimulată local de prostaglandinele de tip E, de colecistokinină şi secretină şi de inervaţia colinergică.

A doua linie de protecţie gastrică este situată la interfaţa dintre membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice şi faţa internă a stratului de mucus şi prezintă secreţia continuă a anionilor de HCO_3^-, asigurând astfel la acest nivel un pH 7 comparativ cu pH 2 în lumenul stomacului şi 5 la suprafaţa stratului de mucus.

Secreţia de ioni HCO_3^- în mucoasa gastrică se efectuează de către celulele mucipare, iar în mucoasa duodenală de către celulele de înveliş.

Ionul bicarbonic se formează intracelular sub acțiunea anhidrazei carbonice, care catalizează reacția dintre CO_2 (product al metabolismului local) și H_2O. Debitul gastric bazal de HCO_3^- este de 400 mEq/oră. Stimularea nervoasă a secreției de bicarbonat se face prin stimul vagal, iar local prin prostaglandina E2 și polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP).

Astfel, *mucoasa stomacală își întreține funcțiile protectoare* prin următoarele mecanisme:

1) concentrează și reține ionii de HCO_3^- la suprafața celulelor parietale în stratul inactiv, împiedicând astfel difuziunea lor în lumenul stomacului;

2) preîntâmpină contactul celulelor de acoperiș cu pepsina și lipaza gastrică; tapetează particulele proaspete de hrană, recent înghițite, protejând astfel învelișul stomacal de acțiunea deteriorantă a alimentelor aspre;

3) parțial neutralizează ioni de H^+ cu ajutorul glicoproteinelor încărcate negativ și al peptidelor mucoasei;

4) incorporează bacteriile, nimerite în lumenul stomacului și al duodenului.

Linia a treia de protecție a epiteliului stomacal și a duodenului este asigurată de către patul microcirculator sanguin. Perfuzia sanguină aprovizionează celulele epiteliale cu apă, oxigen, substanțe nutritive și regenerarea sistemelor tampon, fără de care celulele n-ar fi în stare să secrete HCO_3^- și mucus. În timp ce sporirea secreției gastrice intensifică evident circulația sanguină locală și, respectiv, protecția ei față de factorii agresivi, scăderea acidității sucului stomacal reduce afluxul sanguin local și mucoasa devine mai vulnerabilă față de acțiunea factorilor agresivi.

Protecția celulară a epiteliului gastric este asigurată de acidul arahidonic în calitate de substrat pentru sinteza prostaglandinelor PG_s și leucotrienelor. Aceste substanțe sunt capabile de a stimula producerea de HCO_3^- și a mucusului, sporesc microcirculația în mucoasa gastroduodenală, oprimă difuzia retrogradă a ionilor de H^+ din lumenul stomacal în celulele epiteliale, stimulează restituirea epiteliului lezat. La fel, PG_s intensifică filtrația capilaro-interstițial, ceea ce contribuie la diluarea substanțelor toxice în țesuturile peretelui stomacal, asigurând astfel încă un mecanism de protecție a mucoasei stomacale.

O acțiune similară au și alți factori endogeni (glutationul, monooxidul de azot) și exogeni (antacidele, preparatele de bismut etc.).

35.10. Dereglările funcției pancreasului

Secreția pancreatică. Rolul sucului pancreatic este esențial în digestie. În 24 ore se secretă cca 1500– 4000 ml suc pancreatic incolor, apos, cu o densitate invers proporțională debitului secretor între 1007–1012, izotonic şi cu pH egal cu 7–9. Compoziția cationică a sucului pancreatic este constantă: Na^+ – 139–143 mEg/l, K^+ – 6–9 mEg/l, Ca^{2+} – 1,7–2,3 mEg/l, în schimb, compoziția anionică este foarte variabilă. În perioada secretorie HCO_3^- este ionul cel mai abundent, atingând concentrații până la 140 mEg/l, ceea ce explică alcalinitatea sucului pancreatic. Concentrațiile HCO_3^- şi ale Cl^- variază în sens invers, în funcție de debitul secretor, dar suma celor 2 ioni este constantă şi aproximativ egală cu totalul cationilor plasmatici. Rolul esențial al secreției hidroelectrolitice constă în neutralizarea acidității sucului gastric evacuat în duoden.

Enzimele proteolitice, secretate sub formă de precursori inactivi şi activate în lumenul intestinal, sunt reprezentate de endopeptidaze (tripsină, chimotripsina A şi B, elastază, colagenază, care acționează în mod specific asupra legăturilor peptidice din interiorul lanțului polipeptidic), de exopeptidaze (carboxipeptidaza A şi B, aminopeptidazele, cărora le revine rolul de a detaşa aminoacizii situați la capătul lanțurilor polipeptidice) şi de nucleaze (ribonucleaza, dezoxiribonucleaza, care rup legătura ester fosfat a ribozei sau dezoxiribozei din nucleoproteine).

Tripsina se secretă sub forma proenzimei tripsinogen, activate în condiții fiziologice la contactul cu enterokinaza eliberată de microvilozitățile enterocitelor. Reglarea activității duodenale a tripsinei este controlată şi de formarea sau disocierea unui complex între tripsină şi oproteină inhibitoare (inhibitorul Kazal), secretată concomitent cu tripsina de către pancreas.

Chiomotripsina se secretă, de asemenea, sub formă de proenzimă – chimotripsinogenă, activată de tripsina activă.

Colagenaza este o enzimă proteolitică elaborată de pancreas, care hidrolizează cca 3% din legăturile peptidice ale colagenului la nivelul prolinei, hidroxiprolinei şi glicinei. Enzima este secretată sub formă inactivă şi este activată de tripsină.

Elastaza este elaborată de către pancreas sub formă de proelastază, activată în duoden de către tripsină şi enterochinază. Elastaza are importanţă decisivă în descompunerea fibrelor elastice.

Enzimele lipolitice pancreatice sunt reprezentate de lipază, fosfolipază (lecitinaza) şi colesterolesteraza. Lipaza, secretată sub formă activă, acţionează doar asupra lipidelor emulsionate, în ordine descrescândă asupra tri-, di- şi monogliceridelor, hidrolizând de preferinţă legăturile ester primare în prezenţa sărurilor biliare şi a calciului. Acţiunea lipazei depinde de natura acizilor graşi din componenţa lipidelor atacate. Viteza de hidrolizare este maximă pentru acizii graşi cu 4 atomi de C. Paralel cu alungirea lanţului de C, activitatea lipazei diminuează, stabilizându-se în lanţurile cu peste 12 C. Hidroliza atinge stadiul de digliceride sau de monogliceride, care vor forma ulterior miceliile complexe. Lipaza este mai activă în mediu alcalin, dar pH-ul său optim de acţiune variază cu substratul. Activitatea lipazei pancreatice este foarte mare, o singură moleculă de enzimă poate hidroliza pe minut 300 000 molecule de substrat.

Enzimele glicolitice pancreatice sunt reprezentate de amilază, care scindează amidonul în dextrine şi maltoză. Amilaza este elaborată la nivelul granulelor zimogene ale celulelor acinoase, fiind secretată în forma activă. Ea hidrolizează legăturile 1–4 α–glucozidice ale polizaharidelor (amidon şi glicogen), acţionând atât la mijlocul, cât şi la extremităţile lanţurilor, fiind deci concomitent endo- şi exoamilază. Acţiunea optimă a amilazei pancreatice este la pH 6,5–7,2.

Cauzele tulburărilor secreţiei pancreatice sunt următoarele: rezecţia gastrică cu gastroenteroanastamoză, insuficienţa de secretină în caz de aclorhidrie, duodenite, inhibiţia funcţională neurogenă a pancreasului (vagotomie, intoxicaţie cu atropină), leziuni alergice ale pancreasului, intoxicaţii cu fosfor, plumb, miercur, cobalt, infecţii (tifosul abdominal, paratiful, tuberculoza); tumori pancreatice, obturarea sau compresionarea ductului pancreatic.

Rezecţia gastrică cu gastroenteroanastomoză oprimă secreţia acidă a stomacului şi a secretinei – hormonul responsabil de secreţia hidro-bicarbonată a pancreasului.

Vagotomia diminuează sensibilitatea mucoasei intestinale la excitanții fiziologici alimentari, diminuează descărcările de secretină consecutiv hipo- sau anacidității gastrice.

Tulburările secreţiei pancreatice pot fi determinate de reducerea masei parenchimului secretor prin atrofie şi scleroză acinocanaliculară. Aceasta poate avea loc în autodigestia glandulară prin activarea anormală a enzimelor în pancreas, urmată de leziuni inflamatorii acute, cu necroză şi hemoragii parenchimatoase (pancreatite acute), sau de leziuni inflamatorii subacute repetate, care determină distrugerea progresivă a parenchimului exocrin şi înlocuirea lui cu ţesut conjunctiv (pancreatitele cronice).

Insuficiența sucului pancreatic are un impact sever asupra digestiei, care în asemenea cazuri sunt scindate doar parțial de lipaza intestinală. Cea mai mare parte a grăsimilor (60 – 80%) nu se digeră în intestin şi se elimină cu masele fecale – steatoree. Reducerea sau lipsa tripsinei în sucul pancreatic deregleaază şi digerarea proteinelor, dar într-o măsură mai mică decât digerarea grăsimilor (30 – 40%), ceea ce determină prezența în masele fecale a fibrelor musculare nedigerate creatoree.

În lipsa amilazei pancreatice devine imposibilă digerarea polizaharidelor (amidonului, glicogenului), dată fiind prezența în masele fecale a grăuncioarelor de amidon.

Insuficiența sucului pancreatic influențează consecutiv şi absorbția intestinală a grăsimilor, protidelor, vitaminelor. Consecinţele finale ale insuficienței pancreatice exocrine sunt maldigestia, malabsorbţia şi malnutriția.

Autoliza pancreasului prezintă o inflamație necrotică-hemoragică sau edematoasă a glandei. Pancreatita hemoragică prezintă o urgență medicală şi necesită un tratament intensiv.

Ca factori etiologici pot fi menționați: colelitiaza, stările postoperatorii abdominale, traumatismele abdominale cu sau fără penetrare, ulcer peptic penetrant în pancreas, infecţii (febra tifoidă, scarlatină, meningită), hepatita infecțioasă, tumori cu metastaze în pancreas, obstrucția canalelor mari cu paraziţi etc.

Veriga principală este ieşirea sucului pancreatic din ductrile pancreatice în parenchimul glandular şi activarea precoce a enzimelor

proteolitice şi lipolitice. Pătrunderea sucului pancreatic în parenchimul glandular se produce prin creşterea permeabilităţii acinelor sau prin ruperea canalelor excretoare sublobulare şi prin ischemie şi necroză tisulară.

Leziunea iniţială este localizată la nivelul epiteliului canalicular şi astfel enzimele secretate trec în interstiţiu, provocând inflamaţie – pancreatita edematoasă. Ulterior, enzimele active produc ruptura barierei acino-vasculare, inducând astfel necroza celulară hemoragico-pancreatică. Perturbările vasomotorii (vasoplegie, hipotonie arterială sistemică) sunt întreţinute şi amplificate de activarea sistemelor kalikreinogen-kalikreină şi bradikininogen-braidikinină cu instalarea sindromului de coagulare intravasculară diseminată, care încheie cercul vicios, agravând leziunile ischemico-necrotice. Eliberarea şi activarea tripsinei contribuie la activarea elastazei, fosfolipazei şi a lipazei. Elastaza scindează fibrina, insulina şi elastina din tunica medie a peretelui vascular, provocând astfel hemoragie. Fosfolipaza A transformă lecitina în izolecitină, care, la rândul său, determină scindarea membranelor celulare.

Procesul de difuziune a sucului pancreatic se diferenţiază în 5 etape:

a) etapa intrapancreatică;
b) etapa de difuziune tisulară;
c) trecerea enzimelor în circulaţia sanguină şi limfatică;
d) etapa toxemiei enzimatice;
e) încetarea acţiunii patologice a enzimelor.

Din spaţiile periacinoase sucul pancreatic are câteva căi de ieşire: canalul excretor, calea hematogenă, limfatică şi mezourile sau spaţiile lacunare peripancreatice. Calea canaliculară este blocată de stenoză şi compresia la nivel sub- şi intralobular, de aceea o parte din enzime se resorb în vasele sanguine şi limfatice. Parţial sucul pancreatic se poate acumula în interiorul pancreasului sub formă de lacuri interacinoase sau bule gelatinoase subcapsulare. Mai apoi, în urma proteolizei, capsula se rupe şi sucul pancreatic se scurge în afara glandei, în cavitatea peritoneală, în sânge. Ajuns în spaţiul retroperitoneal, sucul pancreatic provoacă steatonecroza hemoragică a straturilor ţesutului adipos, atacă rinichii şi suprarenalele, induce la edem congestiv şi necroza hemoragică a acestora. În spaţiul retroperitoneal sucul pancreatic alterează fibrele nervoase, vasele sanguine, ureterele, coborând

până în spaţiul Douglas, fosele iliace, mai frecvent cea dreaptă, provocând dureri similare celor din apendicita acută. Sucul pancreatic poate ataca colonul transversal, provocând edem congestiv şi chiar necroză, congestie hemoragică a ficatului. Astfel, tubul digestiv este agresat în întregime.

Din spaţiul retroperitoneal prin hiatusurile diafragmatice sucul pancreatic poate invada toracele afectat şi mediastinul, provocând pericardită, miocardită, pleurezie hemoragică, microinfarcte ale segmentelor bazale pulmonare.

Un alt factor esenţial în patogenia pancreatitei acute este reprezentat de toxemia enzimatică cu lezarea tuturor ţesuturilor şi viscerelor. La nivelul creierului se întâlnesc aceleaşi leziuni, caracterizate prin edem, degenerescenţă mielinică, peteşii, focare hemoragice şi malacice, focare de necroză în substanţa albă. Encefalopatia pancreatică în cea mai mare măsură explică tulburările neuropsihice ce însoţesc adesea această afecţiune gravă.

Caracteristic pentru autoliza pancreasului este insuficienţa circulatorie acută – colapsul pancreatic, care evoluează rapid spre starea de şoc, manifestată prin prostraţie sau agitaţie, extremităţi reci, colaps algid, transpiraţii reci şi cleioase, puls filiform, hipotensiune arterială. Şocul este agravat de enzimemie, dezechilibru hidro-electrolitic, toxemie enzimatică şi hiperexcitabilitate nervoasă.

Prognosticul este foarte sever – în forma hemoragică letalitatea variază între 3 şi 50%, depinzând de terenul preexistent (vârstă, obezitate, diabetul zaharat), instalarea unor complicaţii etc.

35.11. Dereglările secreţiei şi evacuării bilei

Hipocolia şi acolia

Bila sporeşte tonusul şi peristaltica intestinală, manifestă o acţiune bactericidă asupra florei intestinale patogene şi, implicit, stopează procesele de fermentaţie şi putrefacţie în intestin. Bila participă la digestia parietală prin instalarea condiţiilor favorabile de fixare a enzimelor pe membranele „marginii în perie” a enterocitelor. Acizii biliari stimulează capacităţile absorbtive ale epiteliului intestinal.

Hipocolia este diminuarea, iar acolia – lipsa completă a bilei în duoden.

Hipocolia se instalează în caz de tulburare a proceselor de formare a bilei în ficat – hepatite infecţioase sau neinfecţioase, ciroză hepatică, dischinezia căilor biliare etc., iar acolia – în caz de stopare a trecerii bilei prin căile biliare (obturarea ductului holedoc cu calculi, helminţi, stenoză cicatrizantă, compresie exterioară de către tumoarea pancreasului etc.).

În insuficienţa sau lipsa de bilă au loc dereglări esenţiale, preponderent ale digestiei intraluminale a grăsimilor şi a absorbţiei lor, evacuându-se cu masele fecale până la 70–80%. Bila este absolut necesară în activarea lipazei pancreaticee, la întreţinerea mediului alcalin în duoden, asigurând astfel activitatea optimă a celorlalte enzime. În insuficienţa de bilă suferă absorbţia acizilor graşi, proces ce necesită formarea lor în complexe hidrosolubile cu acizii biliari. Respectiv, se tulbură absorbţia colesterolului, vitaminelor liposolubile (A, D, E, K,), iar indirect, a acizilor aminaţi şi sărurilor de calciu. În plus, are loc diminuarea peristaltismului intestinal, activarea florei patogene, a proceselor de fermentaţie şi putrefacţie, acumularea de gaze în intestin, intoxicaţie generală, maldigestie, malabsorbţie, malnutriţie. Diminuarea absorbţiei vitaminei K conduce la sindromul hemoragic. Hipovitaminoza A se manifestă prin uscăciunea tegumentelor şi a mucoaselor. La copii, hipocolia poate favoriza dezvoltarea rahitului.

35.12. Dereglarea funcţiilor intestinului subţire

Intestinul subţire deţine multiple şi complexe funcţii fiziologice, printre care cele mai importante sunt procesele de digestie şi absorbţie. Intestinul subţire deţine un rol fundamental în procesele de digestie prin enzimele marginii "în perie" şi cele intraenterocitare, care hidrolizează oligomerii rezultaţi din acţiunea enzimelor pancreatice până la stadiul de monomeri.

Procesele de absorbţie sunt corelate cu cele digestive şi se desfăşoară în cea mai mare parte în intestinul subţire. Chimul, care trece prin valva iliocecală, practic este lipsit de substanţe energogenetice şi plastice.

Efectuarea optimă a proceselor de digestie şi absorbţie necesită contactul conţinutului intestinal cu sucurile digestive şi propulsia lentă a chimului spre valva ileocecală, realizate prin mişcări segmentare, pendulare şi peristaltice.

Motilitatea intestinului subțire se manifestă prin mai multe tipuri de mişcări: segmentare, pendulare, contracții peristaltice, mişcări ale vilozităților intestinale şi modificări de tonus.

Mişcările segmentare sunt contracţii inelare, care împart intestinul în segmente. Seria următoare de inele de contracție produce divizarea în două jumătăți a segmentelor delimitate anterior, în timp ce musculatura circulară, ce a fost contractată, se relaxează. Mişcările segmentare contribuie la amestecarea conținutului intestinal şi la facilitarea absorbției.

Mişcările pendulare constituie efectul contracțiilor izolate ale fibrelor longitudinale, asigurând astfel alunecarea anselor una peste alta, intervenindu-se şi în amestecarea conținutului intestinal. Aceste mişcări durează 3–7 secunde şi creează în intestin o presiune de 5–15 cm H_2O.

Digestia intraluminală este preponderent asigurată de enzimele pancreatice, de componenții bilei şi factorii specifici intraluminali, deoarece activitatea amilolitică, proteolitică şi lipolitică a secreției intestinale, provenite din degradarea celulelor intestinale descuamate în lumen, este extrem de slabă. Rolul digestiv al enterocitelor nu se exercită prin secrețiile intestinale, ci *in situ*, la nivelul polului apical enterocitar şi al "marginii în perie". Singura enzimă secretată de celulele criptelor Liberchun în lichidul intestinal este enterokinaza, care activizează în lumenul intestinal tripsinogenul, transformând-ul în tripsină.

Suprafața intestinului subțire, mult amplificată prin prezența vilozităților şi a criptelor Liberkuhn, este acoperită de enterocite, celule caliciforme, celule Paneth şi celule endocrine aparținând sistemului APUD. Dispozitivul structural specific de la nivelul polului apical al enterocitelor, alcătuit din microvilozități – marginea "în perie", amplifică şi mai mult suprafața mucoasei, care ajunge la 200–500 m^2.

Glandele intestinale secretă un lichid bogat în enzime – sucul intestinal, având rolul de a finaliza digestia produşilor intermediari rezultați prin acțiunea enzimelor gastrice şi pancreatice, până la constituenți simpli absorbabili de către vilozitățile intestinale. Secreția intestinală este de aproximativ 3000 ml/24 ore, supusă mai apoi absorbției în cea mai mare măsură. Secreția intestinală are pH de 7,2–7,6, este izoosmotic cu plasma şi conține Na^+, K^+, Ca^{2+} şi anionii totali în concentrații constante, similare celor plasmatice.

Concentrația HCO_3^- în jejun este mai mică decât în plasmă, iar în ileon – mai mare. În lichidul intestinal se mai află mucus secretat de către celulele caliciforme, mici cantități de proteine plasmatice și IgA. Majoritatea enzimelor sucului enteric sunt atașate la "marginea în perie" a celulelor mucoase, unde interacționează cu nutrienții. Enterocitele conțin enzime proteolitice, lipolitice, glicolitice. Substanțele proteice, descompuse sub acțiunea pepsinei și tripsinei până la peptide, ulterior sunt hidrolizate de aminopeptidazele intestinale, care desprind din lanțul polipeptidic aminoacidul purtător de grupări aminice libere. Dipeptidazele finisează proteoliza prin descompunerea dipeptidelor până la aminoacizi.

În intestin se elaborează și enzime, care continuă descompunerea nucleoproteinelor. Nucleotidele ajunse în intestin sunt transformate sub influența fosfatazei în nucleozide, care, la rândul lor, sunt descompuse de nucleozidază în baze purinice sau pirimidinice și pentoze (riboză sau dezoxiriboză).

La "marginea în perie" a celulelor intestinale este localizată lipaza intestinală, care are o mare specificitate pentru monogliceride.

Amilaza intestinală are acțiune similară cu cea salivară și pancreatică, maltaza – descompune maltoza în două molecule de glucoză, lactaza desface lactoza într-o moleculă de glucoză și una de galactoză, invertaza (zaharaza) scindează zaharoza într-o moleculă de glucoză și una de fructoză. Nivelul redus de lactază se asociază cu intoleranța față de lapte.

Stimularea vagului sporește secreția intestinală, în timp ce nervii simpatici o inhibă. În perioada digestiei în duoden se eliberează un factor umoral numit enterocrinină, ce stimulează secreția intestinală.

Digestia alimentelor ingerate și absorbția produșilor simpli rezultați din acest proces sunt funcții fundamentale ale intestinului subțire. Până a ajunge în duoden, alimentele suferă modificări chimice reduse; în stomac este doar începută digestia glucidelor și a proteinelor, aici realizându-se mai ales pregătirea fizică a alimentelor pentru digestia definitivă, care se efectuează în intestinul subțire sub acțiunea sucului pancreatic – digestia intralumenală și a enzimelor situate la nivelul membranei enterocitare – digestia membranară.

Studiile histoenzimologice ale mucoasei intestinale și ale microvilozităților au evidențiat prezența unor complexe enzimatice deosebit de active, care

pot degrada constituenţii alimentari până la produşi simpli absorbanţi. Aceste enzime, localizate, în special, la nivelul polului apical al glicocalixului şi a “marginii în perie” a enterocitelor din cele 2/3 superioare ale vilozităţilor, sunt sintetizate de către enterocite şi fac parte integrantă din membrana lor. Unele substanţe alimentare, digerate parţial în lumen sub acţiunea enzimelor pancreatice, sunt hidrolizate în continuare de către enzimele de la nivelul apexului enterocitar, în timp ce alte substanţe sunt preluate aproape nedigerate, digestia cărora se realizează completamente de către enzimele de la nivelul “marginii în perie” şi al glicocalixului.

Produşii rezultaţi din acţiunea diverselor hidrolaze digestive mai apoi sunt supuşi absorbţiei aproape în totalitate în intestinul subţire, printr-o membrană complexă, constituită din următoarele straturi: stratul neagitat de lichide, glicocalixul, care acoperă microvilii, membrana enterocitară, citoplasma, membranele laterale şi/sau bazale enterocitare, lichidele intercelulare, membrana bazală a capilarului vascular sanguin sau limfatic. Stratul neagitat de apă, având la om grosimea de cca 1 mm, acoperă suprafaţa luminală enterocitară şi reprezintă o barieră pentru difuziunea unor substanţe dizolvate şi a particulelor.

Glicocalixul este constituit dintr-o îmbâcsire de filamente glicoproteice, care se aştern pe faţa externă a membranei apicale între şi deasupra microvilozităţilor. Glicocalixul se comportă ca un filtru, în care continuă procesele de digestie a nutrienţilor intraluminali, care difuzionează lent spre membrana enterocitară împreună cu hidrolazele intraluminale.

Transportul intracelular, prin membrana enterocitară apicală, al lichidelor şi substanţelor dizolvate se efectuează prin mai multe mecanisme fizico-chimice: difuziunea pasivă, difuziunea facilitată, transportul activ.

Malsecreţia intestinală este provocată de dereglări nervoase centrale şi intramurale, în procese inflamatorii (în duodenite, enterite, colite), în ulcerul peptic duodenal.

Malsecreţia intestinală se poate asocia cu dereglări motorii, maldigestie şi malabsorbţie intestinală, manifestate prin steatoree, creatoree, malnutriţie, hipo- şi avitaminoze.

Maldigestia intestinală reprezintă tulburarea digestiei intralumenale şi/ sau parietale, prezentând astfel o componentă a sindromului de malabsorbţie.

În alimentaţia obişnuită glucidele sunt reprezentate predominant de polizaharide (amidon şi glicogen – cca 50–60%), dizaharide (zaharoza şi lactoza – 30%), monozaharide (hexoze- glucoza, fructoza, şi pentoze- riboza, ribuloză, xiloză – restul).

Digestia amidonului începe în cavitatea bucală, continuă în intestinul subţire şi se finalizează în echipamentul enzimatic al marginii în perie, care hidrolizează oligomerii rezultaţi.

Enzimele amilolitice sunt amilaza salivară şi amilaza pancreatică. Amilaza salivară iniţiază hidroliza amidonului în cavitatea bucală, continuându-şi acţiunea şi în lumenul gastric, fiind protejată de acţiunea pH-ului acid de însuşi amidonul ingerat. Valoarea amilazei salivare în digestia amidonului este mare la nou-născuţi, deoarece la ei secreţia amilazei pancreatice este mult redusă, ca şi la pacienţii cu pancreatită cronică în legătură cu diminuarea debitului amilazei pancreatice. La maturi amilaza salivară deţine un rol de pregătire preliminară a amidonului pentru etapele următoare ale digestiei.

Amilaza pancreatică, enzimă cu activitate hidrolitică maximă în digestia macromoleculelor glucidice, acţionează asupra legăturilor interioare ale amidonului şi glicogenului, eliberând amiloza şi amilopectina. În continuare, amilaza hidrolizează amiloza în maltoză şi maltotrioză, şi amilopectina în maltoză şi maltotrioză, care se absorb cu un cotransport sodiu-glucoză, situat pe marginea în perie a enterociutului. Astfel se realizează o concentrare a glucozei în enterocit.

Unitatea de cotransport al glucozei sau galactozei este cuplată cu dizaharidazele, astfel încât glucoza şi galactoza eliberate din dizaharide se absorb imediat prin membrana bazolaterală, proces independent de osmolaritatea în lumen. Fructoza se absoarbe prin difuzie faciliată printr-un canal specific, negăsindu-se niciodată în competiţie cu glucoza şi galactoza.

Glucoza, galactoza şi fructoza captate în enterocit sunt eliberate în capilarele sistemului portal.

Digestia şi absorbţia proteinelor se efectuează prin digestia luminală, care începe în stomac sub acţiunea pepsinei, acţionează la nivelul legăturilor peptidice între aminoacizii aromatici. Valoarea digestiei gastrice este neînsemnată, eliberând maximum 15% din aminoacizii ingeraţi. Prin aceasta se lămureşte faptul că persoanele cu aclorhidrie sau rezecţie gastrică nu suferă de maldigestie proteică.

Digestia intestinală a proteinelor are loc sub acțiunea proteazelor pancreatice în câteva etape bine delimitate: secreția pancreasului exocrin, digestia intraluminală a proteinelor, din care rezultă 30% aminoacizi și 70% oligopeptide, compuse din 2–6 aminoacizi, digestia membranară la nivelul "marginii în perie" a dipeptidelor, tripeptidelor și oligopeptidelor rezultate din digestia intraluminală.

Absorbția aminoacizilor în enterocit se face prin membrana apicală prin difuziune simplă, difuziune facilitată și prin mecanismul mediat prin „cărăuși", de regulă Na^+. Transportorii cuplați cu Na^+ sunt în număr de cinci și sunt foarte specializați pentru aminoacizii neutri, bazici și acizi.

Absorbția di- și tripeptidelor se face printr-un transport specializat, prin cuplarea cu transportul H^+. Aminoacizii, di- și tripeptidele asigură necesitățile plastice ale enterocitului.

Di- și tripeptidele captate în enterocit sunt supuse hidrolizei în spațiul citosolic, în care există o tripeptidază și două dipeptidaze. Tripeptidaza scindează dipeptidul într-un aminoacid și un dipeptid, iar aminodipeptidaza hidrolizează dipeptidele, eliberând doi aminoacizi. Hidroliza enterocitară a di- și tripeptidelor desăvârșește digestia proteinelor, transformându-le în aminoacizi.

O parte din peptide evită digestia de către peptidazele citozolice și nimeresc în circulația portală ca peptide intacte. Ficatul și mușchii scheletici le hidrolizează prin peptid-hidrolazele ce se află în membrana lor celulară, dar nu au sistem de transport intracelular. Aminoacizii sunt apoi eliberați în circulația sistemică.

Aminoacizii absorbiți în enterocit și cei proveniți din hidroliza intraenterocitară a di- și tripeptidelor pot fi eliberați în afara enterocitului și prin capilarele din corionul mucoasei intestinale ajung în circulația portală, sau pot fi utilizați în sinteza de proteine și ca sursă de energie pentru enterocit, care posedă astfel de capacități.

În perioada digestivă aceste necesități se satisfac din aminoacizi absorbiți. În perioadele interdigestive enterocitul captează din sângele capilar aminoacizii necesari, care au transportori specifici aflați în membrana laterobazală în cuplu cu Na^+.

Principala sursă de energie pentru enterocit este glutamina captată de enterocit în cantități mari. Glutamina constituie aminoacidul de bază, folosit ca sursă de energie de toate țesuturile cu capacitate de proliferare rapidă, cum ar fi enterocitele și limfocitele. În perioadele interdigestive glutamina este captată pe membrana bazolaterală de un transportor de N cuplat cu Na^+.

Digestia lipidelor are anumite particularități. Scindarea moleculelor hidrofobe de lipide necesită transformări fizico-chimice anterior atacului enzimatic: emulsionarea – transformarea lipidelor în picături foarte mici cu o suprafața totală extrem de mare, ceea ce accelerează scindarea și micelizarea – formarea de agregate cu substanțele amfipatice (acizii biliari) cu suprafața externă hidrofilă, care se amestecă ușor cu apa.

În cavitatea bucală lipidele se află în faza uleioasă, în formă de picături mari nonemulsionate. În procesul masticației și amestecului cu salivă are loc emulsionarea parțială a picăturilor de grăsime. Picătura de grăsime emulsionată are la interfața cu mediul apos un strat monolamelar de lecitină și colesterol cu trigliceridele în interiorul veziculei. Trigliceridele sunt atacate de către lipaza linguală secretată de glandele seroase. Lipaza linguală, spre deosebire de lipaza pancreatică, este activă și în mediul acid, continuându-și acțiunea sa lipolitică și după ce bolul alimentar ajunge în stomac. Lipaza linguală hidrolizează trigliceridele cu lanț mediu, transformându-le în digliceride și acizi grași, care intră în componența picăturilor emulsionate. La nou-născuți în primul an de viață, la care lipaza pancreatică practic este inactivă, lipaza linguală digeră 40–50% din grăsimele ingerate. Valoarea funcțională a lipazei linguale la adult este minimă, ea poate chiar și să lipsească fără consecințe maldigestive.

În stomac, trigliceridele sunt scindate sub acțiunea lipazei gastrice, secretate de către celulele fundice principale. În rezultat, trigliceridele se hidrolizează, eliberând din fiecare moleculă de trigliceridă o moleculă de acid gras neionizat și o moleculă de diglicerid, care vor intra în structura picăturii de grăsime. Valoarea funcțională a digestiei lipidelor în stomac la adulți este neînsemnată, în timp ce la nou-născuți este destul de mare.

În duoden, digestia lipidelor este efectuată de acizii biliari și enzimele lipolitice pancreatice.

Absorbția lipidelor prin mucoasa intestinală are loc în trei etape: captarea produșilor de digestie lipidică din lumen de către membrana apicală a enterocitelor și pătrunderea lor în interiorul enterocitelor; resinteza trigliceridelor, asamblarea lipoproteinelor și livrarea lor în circulație. Micelele complexe formate din acizi biliari, lecitină, colesterol, acizi grași, lisolecitină și monogliceride penetrează membrana apicală a enterocitului, iar acizii grași liberi sunt captați de membrana apicală a enterocitului. Captarea propriu-zisă se face pentru acizii grași cu lanț lung, cu ajutorul unor receptori – proteine din membrana microvilară.

Maldigestia dizaharidelor

Maldigestia lactozei este cea mai frecventă și se depistează sub două forme – congenitală și dobândită.

Dereglarea congenitală a sintezei de lactază se manifestă imediat după naștere, la câteva ore după alăptare, prin diaree. Diareea persistentă conduce la deshidratare, tulburări hidroelectrolitice, pierderea în greutate. În altă formă, transmisă autosomal dominant, activitatea lactazei diminuează, începând de la 5 ani la populația de culoare, iar la europeni – la adolescenți și adulți.

Toate afecțiunile mucoasei intestinale, fie prin leziuni enterocitare sau reducerea suprafeței de absorbție, sunt însoțite de maldigestia dizaharidazelor. Gastroenteritele infecțioase acute se manifestă prin malabsorbția dizaharidelor și diaree, care începe la 1–2 ore după consumul de alimente bogate în lactoză.

Maldigestia amidonului este depistată predominant la consumul amidonului cu digestibilitate redusă. Din amidonul ingerat, 2–20% nu este

scindat chiar şi în condiţiile unei secreţii normale de amilază salivară şi pancreatică. Puţin se supune digestiei amidonul din fasolea uscată (21%), cartofi (8,5%), pâine albă (7,3%), porumb (6,6%), pe când amidonul din orez se supune digestiei şi absorbţiei în proporţie de 99%.

Deficienţa izolată de amilază pancreatică este o formă congenitală. Ea trebuie deosebită de întârzierea sintezei amilazei pancreatice în primul an de viaţă. Criteriul de diagnostic al deficitului de amilază pancreatică este concentraţia scăzută de amilază în sucul duodenal la adulţi.

Maldigestia dizaharidelor are drept consecinţă acumularea şi sporirea concentraţiei lor în lumenul intestinului subţire, ceea ce conduce la creşterea osmolarităţii conţinutului intestinal şi extravazarea lichidului intravascular în lumen. Astfel, în lumenul intestinal se acumulează un conţinut bogat de dizaharide nedigerate şi o cantitate mare de apă şi electroliţi. Concentraţia de Na^+ este de 100 mEq/l, iar cea de Cl^- ajunge la 80 mEq/l. Deci, o cantitate mare de lichide va trece prin valva ileocecală şi va ajunge în colon. Capacitatea absorbtivă a colonului este limitată, ceea ce şi serveşte drept cauză a apariţiei sindromului diareic.

Maldigestia *congenitală* a proteinelor este o consecinţă a insuficienţei enzimelor proteolitice pancreatice. Absenţa izolată de enzime proteolitice deregleazǎ digestia intraluminală a proteinelor, care se manifestă prin subdezvoltarea fizică, hipoproteinemie, edeme şi anemie.

Maldigestia *dobândită* a proteinelor prin deficienţa enzimelor proteolitice pancreatice se identifică în pancreatita cronică. Se manifestă din momentul în care debitul de enzime scade sub 10–15%. Insuficienţa de proteaze pancreatice se poate produce şi prin lipsa de stimuli hormonali – insuficienţa de secretină şi pancreozimină instalată în leziunile enterale, procese inflamatorii şi în enteropatia glutenică. O cauză a maldigestiei proteice poate fi inactivarea intraluminală a enzimelor proteolitice de conţinutul gastic acid (sindromul Zollinger-Ellison), enterite cu diminuarea proteazelor din „marginea în perie", în sindromul de "intestin scurt", în deficitul peptidazelor enterocitare citoplasmatice.

Maldigestia lipidelor poate fi cauzată de numeroşi factori:

– insuficienţa secreţiei şi circulaţiei acizilor biliari (dereglarea ciclului enterohepatic);

– pierderea excesivă din intestin a acizilor biliari, care depăşeşte capacitatea sintetică a hepatocitelor, inactivarea fizică şi chimică a acizilor biliari (de exemplu, în condiţii acide), transformarea lor în derivaţi nonabsorbabili şi pierderea excesivă a acestora, tranzitul intestinal accelerat reduce absorbţia lor;

– insuficienţa pancreatică exocrină cu insuficienţa enzimelor lipolitice (lipsa pancreoziminei şi secretinei;

– insuficienţa de enterochinază şi imposibilitatea activării proenzimelor lipolitice;

– litiază pancreatică, tumoarea canalului Wirsung sau a capului pancreasului şi blocul scurgerii sucului pancreatic în duoden.

Malabsorbţia intestinală (sindromul de malabsorbţie, SM) reprezintă totalitatea dereglărilor digestiei intraluminale şi parietale, a captării şi transportului enterocitar şi livrării în circulaţia sanguină sau limfatică a unuia sau mai multor produse rezultate din digestia intestinală a nutrienţilor, mineralelor şi vitaminelor. Poate fi:

a) primară (congenitală) – se manifestă în copilărie; b) secundară (dobândită) – consecinţă a afecţiunilor intestinale, pancreatice, hepatice şi altor organe. De menţionat că malabsorbţia poate fi atât "pură", cât şi ulterioară maldigestiei, fără dereglări propriu-zise ale absorbţiei.

Dereglarea izolată a absorbţiei se depistează în enteropatie ischemică, infarct intestinal, enterite acute şi cronice, atrofia mucoasei intestinale şi diminuarea suprafeţei absorbtive, boala Kron concomitent cu afectarea duodenului sau jejunului, rezecţie intestinală (sindrom de ansă scurtă), dereglări motorii intestinale ce reduc timpul de contact al chimului alimentar cu mucoasa absorbtivă, obstrucţia căilor limfatice intestinale.

Malabsorbţia poate fi selectivă (pentru un nutrient) sau totală

Malabsorbţia monozaharidelor, de regulă, este de origine congenitală. Pe lângă malabsorbţia celor trei monoze (glucoza, galactoza, fructoza), poate fi depistată şi malabsorbţia sorbitolului.

Malabsorbţia glucozei şi galactozei este de origine congenitală, transmisă autosomal recesiv şi constă în anomalia sau lipsa sistemului de cotransport corelat glucoză-galactoză-sodiu. Din punct de vedere histopatologic, mucoasa

intestinală este normală, activitatea dizaharidazelor din "marginea în perie" este normală, absorbția fructozei la fel nu este afectată. Nou-născutul cu atare patologie prezintă o diaree severă în prima săptămână de viață și tulburări hidroelectrolitice. Ameliorarea se produce imediat după ce este scos laptele din dietă, concomitent cu introducerea unui regim alimentar pe bază de fructoză, fără glucoză și galactoză.

Malabsorbția fructozei, care rezultă din digestia zaharozei sau este ingerată în formă liberă cu fructele, conduce la acumularea acesteia în intestin, la creșterea osmolarității conținutului intestinal, la reținerea lichidului manifestate prin diaree osmotică, intensificarea proceselor de fermentare în prezența microflorei manifestate prin balonări intestinale.

Malabsorbția aminoacizilor, de obicei, nu provoacă denutriție, deoarece absorbția și hidroliza di- și tripeptidelor în enterocite aprovizionează organismul cu cantitatea necesară de aminoacizi.

Malabsorbția selectivă de aminoacizi (blocarea absorbției alaninei, serinei, asparaginei. glutaminei. valinei, leucinei, isoleucinei, phenil-alaninei, tirosinei, histidinei, citrulinei) se manifestă prin semne generale, nespecifice – aminoacidurie marcată, lezuini cutanate asemănătoare pelagrei, encefalopatie în legatură cu absorbția produșilor toxici formați prin digestie microbiană a aminoacizilor neabsorbiți. Malabsorbția fiecărui aminoacid are și manifestări specifice. Astfel, malabsorbția triptofanului se caracterizează prin întârzierea în creștere, colorare în albastru a scutecelor, hipercalciemie, malabsorbția metioninei – prin convulsii, malabsorbția cisteinei, lisinei, argininei și ornitinei – prin cistinurie și nefrolitiază.

Malabsorbția lipidelor prezintă dereglarea transportului produșilor de lipoliză de pe membrana apicală a enterocitului spre reticulul endoplasmatic neted, unde are loc resinteza trigliceridelor, a lecitinei și esterificarea colesterolului și pot fi stopate sau diminuate în lipsa transportorilor proteici, ceea ce dereglează procesul de asamblare a lipoproteinelor. Dereglările livrării lipidelor în circulația limfatică, polihipovitaminoze, osteoporoza și osteomalaceea, anemia megaloblastică și fierodeficitară, modificările distrofice ale tegumentelor și unghiilor, edemele hipooncotice, atrofia musculară și insuficiența poliglandulară reprezintă manifestările comune ale acestei patologii.

Sindromul maldigestie și malabsorbție intestinală – SMMI

SMMI reprezintă expresia complexă a dereglărilor funcționale intestinale, consecință a interdependenței diverselor funcții și procese digestive.

SMMI survine la tulburarea în parte sau concomitentă a digestiei cavitare intestinale, a digestiei parietale și absorbției substanțelor nutritive la nivelul peretelui intestinal.

1. Tulburarea digestiei cavitare intestinale survine în următoarele situații: a) concomitent modificărilor funcțiilor motorii și secretorii ale stomacului, ce nu permit o pregătire corespunzătoare a chimului gastric și nu asigură condiții duodeno-jejunale de sterilitate relativă. Asemenea circumstanțe se depistează

în stomacul operat (îndeosebi, rezecții cu anastomoze gastrojejunale), gastrite atrofice, atrofie gastrică, sindromul Zolliger-Ellison, tumori gastrice; b) în insuficiența enzimatică pancreatică cu dereglări în digestia lipidelor, proteinelor, glucidelor; c) la reducerea pool-ului general de acizi biliari, care conduce la tulburarea procesului de micelizare a grăsimilor. Această situaţie poate fi întâlnită în colestază intra- sau extrahepatică (obstacol mecanic), ciroze hepatice (deficit de sinteză a acizilor biliari), afecţiuni ale ileului terminal, unde în normă se absorb acizii biliari, rezecția ileonului–sindromul de intestin scurt cu malabsorbţia acizilor biliari, disbioza intestinală, care provoacă deconjugarea şi hidroliza sărurilor biliare până la compuşi, care nu se supun absorbţiei.

2. Dereglarea funcţiilor de digestie parietală survine în următoarele cazuri: a) în afecţiunile mucoasei intestinale, care limitează parțial sau global procesele digestive (enteropatii bacteriene, alergice, parazitare, medicamentoase (antibiotice, etanolice etc.), asociate, de obicei, cu leziuni pancreatice şi hepatice; b) în enzimopatiile ereditare cu maldigestie şi malabsorbție globală sau selectivă de hidrocarburi, aminoacizi, grăsimi, vitamine, electroliți şi minerale; c) malformații anatomice; d) tranzit intestinal accelerat.

3. Dereglarea absorbției intestinale şi transportului normal al substanțelor absorbite în circulația limfatică şi venoasă se identifică: a) în afecţiuni intestinale şi extraintestinale (boala Crohn, limfoame, cancer, polipi, enteropatia alergică, jejunoileitele ulcerative sau erozive, sprue, sindromul de ansă oarbă, enterita medicamentoasă).

35.13. Dereglările motilităţii intestinului subţire

Slăbirea peristaltismului intestinal este un fenomen frecvent în cursul dereglărilor funcționale ale intestinului. Aceasta apare în legătură cu lipsa sau acțiunea insuficientă a factorilor mecanici şi chimici, care întrețin peristaltismul normal. Slăbirea peristaltismului apare în urma tulburărilor neurogene, de exemplu, în cazul scăderii excitabilității aparatului receptor al intestinului, precum şi în procesele inflamatorii (mai ales, cu caracter cronic).

Atonia intestinală se manifestă clinic prin reținerea tranzitului intestinal–chimostază, intensificarea absorbției intestinale concomitent cu formarea

unui conţinut intestinal semiuscat, care la un tranzit foarte redus poate provoca ocluzii (ileus).

Ocluziile intestinale sunt provocate de afectarea primară a motilităţii intestinale, obturarea lumenului intestinal, dereglări ale macro- şi microcirculaţiei intestinale, tulburarea secreţiei şi absorbţiei intestinale cu acumulare de lichide şi gaze în lumenul ansei intestinale ocluzionate, blocul chirurgical, tumoral sau cu cicatrice. Aceste cauze provoacă distensia intestinală cu acumulări intraluminale de gaze, fluido-ionice, bilanţ hidroelectrolitic negativ cu hipoosmie extracelulară, tulburări acido-bazice, creşterea presiunii mecanice intraluminale, sechestrări lichidiene extravasculare. Din efectele generale fac parte hipovolemia policitemică, hemoconcentraţia, deshidratarea, toxemia, şocul toxicoseptic.

Creşterea presiunii intraluminale până la valori peste 20–40 cm col. de apă (normal 2–4 cm apă) provoacă compresia patului vascular arteriolo-capilaro-venular cu dereglări microcirculatorii şi ischemice în peretele intestinal, care agravează cu mult consecinţele ocluziei.

Durerea este un alt element fiziopatologic ce antrenează o serie de fenomene, care în final contribuie la apariţia şocului. Sindromul dureros este continuu, violent şi deosebit de pronunţat în caz de strangulare şi infarct enteromezenteric, manifestat prin abdomen acut.

Intensificarea peristaltismului se produce în urma diferitelor procese inflamatorii din mucoasa intestinală, precum şi în urma excitaţiilor mecanice sau chimice, provocate de alimentele grosiere, incomplet digerate, de produsele de dezintegrare, de substanţe toxice. Deseori dereglările motorii apar în urma perturbării funcţiei sistemului nervos şi a sistemului endocrin. Astfel, intensificarea peristaltismului se constată în cazul unor emoţii puternice, sentimente de groază. Undele de contracţii străbat pilorul şi duodenul şi se propagă spre intestinul gros.

Intensificarea peristaltismului accelerază deplasarea conţinutului intestinal pe traseul intestinului subţire, reduce digestia şi resorbţia, accelerează evacuarea chimusului în intestinul gros, unde se creează hiperosmolaritate cu filtraţia abundentă a lichidului intravascular şi ca rezultat survine diareea. Diareea este provoctă direct prin intensificarea peristaltismului intestinului gros de excitanţii proveniţi din himusul nedigerat. Prezenţa nutrienţilor în

conținutul intestinului gros intensifică procesele de fermentație și de putrefacție, iar produsele acestora (indolul, scatolul, fenolul, amoniacul, metanul, hidrogenul sulfurat), concomitent cu agenții infecțioși și toxinele bacteriene, produc intoxicația gastrointestinală.

35.14. Dereglările funcțiilor intestinului gros

Slăbirea peristaltismului intestinal, indiferent de caracterul ei, conduce la constipații *atone*, ca urmare a relaxării musculaturii intestinale. Dintre consecințele hipotoniei intestinului gros fac parte constipația și meteorismul, autointoxicația intestinală.

Meteorismul este acumularea excesivă de gaze în intestin dublată de balonarea lui. În normă, o parte din gaze pătrund în intestin împreună cu alimentele ingerate, o altă parte difundează din sânge și parțial se formează în rezultatul proceselor de fermentație și activitate vitală a microflorei intestinale – cca 500 cm^3 în timp de 24 ore.

Meteorismul se instalează în caz de slăbire a peristaltismului intestinal, intensificare a proceselor de fermentație și putrefacție cu acumulare de gaze (metan, hidrogen sulfurat, amoniac etc.). Gazele acumulate în intestin reprezintă o masă spumoasă, constituită dintr-o mulțime de vezicule mici înconjurate de mucus vâscos. Această spumă acoperă cu un strat subțire mucoasa intestinală, afectând digestia parietală, reducând activitatea enzimelor digestive, diminuând procesul de absorbție intestinală, inclusiv a apei.

Din punct de vedere etiopatogenetic, meteorismul poate fi alimentar, disbiotic, mecanic, dinamic, circulator, psihogen, de altitudine.

Meteorismul alimentar se dezvoltă în cazul ingerării produselor, digestia cărora se efectuează concomitent cu eliberarea excesivă de gaze (celuloză, pectină, hemiceluloză), băuturile carbogazoase, produsele ce intensifică procesele de fermentare intestinală (carnea de oaie, pâinea neagră), aerofagia.

Meteorismul digestiv prezintă consecința dereglărilor proceselor digestive – maldigestia și malabsorbția prin acumularea produselor incomplet digerate, care, fiind supuse acțiunii microflorei intestinale, formează în exces gaze.

Meteorismul disbiotic este o consecință a modificărilor în componența microflorei colonice (disbacterioza). Excesul microflorei în intestinul subțire

intensifică degradarea produselor în etajele proxime ale tractului intestinal o dată cu eliberarea excesivă de gaze.

Meteorismul mecanic prezintă reținerea eliminării gazelor intestinale de aderențe, stenoze, tumori.

Meteorismul circulator are drept cauză tulburările circulatorii locale sau generale – colitele ischemice, staza venoasă în marea circulație, hipertenzia portală. În rezultat, se deregleză funcția motoric și evacuatorie a intestinului, se dezvoltă disbioză intestinală.

Meteorismul de altitudine se manifestă în condiții cu presiune atmosferică scăzută. În condiții de hipobarie, gazele din cavitățile corporale închise și, îndeosebi, cele intestinale se dilată, contribuind astfel la creșterea presiunii parțiale a lor. Se instalează meteorismul intestinal, balonarea abdominală, ridicarea diafragmei ce provoacă dispnee. Devierea diafragmei excită nervul diafragmal, provocând senzații neplăcute în regiunea cordului, tulburări reflectorii ale ritmului cardiac.

Meteorismul dinamic apare în hipotonie și hipokinezie intestinală, manifestată prin tranzit intestinal redus, intensificarea proceselor de fermentație, degajarea și acumularea excesivă de gaze în intestin. Poate fi depistat în pareze intestinale postoperatorii, intoxicații cu săruri ale metalelor grele, peritonită, vagotomie, sindromul intestinului iritat, asociat cu dereglări motorii și de coordonare a diferitelor sectoare intestinale.

Autointoxicația gastrointestinală

În intestine predomină flora anaerobă (Bacterioidis și Bifidobacterium) și anaerobi facultativi. Colibacilii, bacteriile acido-lactice, streptococii constituie cca 10% din microfloră intestinală. Concomitent cu activitatea simbiotică, flora intestinală întreține procesele de fermentație și putrefacție asociate cu eliberarea de substanțe toxice. Acizii aminați se transformă în produși toxici – hidrogen sulfurat, scatol, indol, crezol, fenol etc. Decarboxilarea aminoacizilor formează în exces amine biogene: histamină, cadaverină, putrescină. Produsele toxice parțial sunt neutralizate în peretele intestinal de către aminooxidaze, marea majoritate a lor se elimină cu masele fecale, iar restul, fiind absorbite în sânge, se supun proceselor de detoxificare în ficat sau se elimină cu urina.

Intoxicația cu produsele toxice intestinale (autointoxicația intestinală) apare în legătură cu intensificarea proceselor de fermentație și putrefacție și

suprasolicitarea funcţiei de detoxicare a ficatului (consumul excesiv de alimente proteice), reţinerea îndelungată a maselor fecale în intestin (constipaţii, ileus), insuficienţa funcţiei de detoxicare a ficatului sau incapacitatea rinichilor de a excreta substanţele toxice. În consecinţă, are loc autointoxicarea generală a organismului.

Autointoxicaţia intestinală se manifestă prin cefalee, poftă de mâncare scăzută, anemie, hipotonie arterială, reducerea rezervelor de glicogen în ficat şi hipoglicemie, slăbiciune musculară, modificări distrofice în miocard, diminuarea forţei de contracţie a cordului, iar în cazuri severe poate surveni coma cu sfârşit letal.

Hipertonusul intestinului gros. Constipaţia spastică

Constipaţiile spastice apar în urma spasmului îndelungat al muşchilor circulari ai peretelui intestinal, ceea ce creează un obstacol în calea tranzitului conţinutului intestinal. Poate surveni în intoxicaţii cu săruri de plumb, miercur, unele medicamente (preparate ce conţin fier, calciu, gangliblocatori etc.). Constipaţiile spastice pot apărea la acţiunea unor factori psihogeni (supraîncordare psihică, depresie ş.a.).

În intestin se intensifică absorbţia apei, creşte consistenţa maselor fecale. Sporeşte activitatea vitală a microflorei patogene, se intensifică procesele de fermentaţie şi putrefacţie, fapt ce contribuie la acumularea excesivă a produşilor toxici, care provoacă autointoxicaţie intestinală.

36. Fiziopatologia ficatului

Prof. univ. P. Cazacu

Ficatul reprezintă un important organ glandular al tubului digestiv cu structură şi funcții foarte complexe. Prin complexitatea de funcții, pe care le efectuează, acest viscer, pe dreptate, este denumit şi „laboratorul central al organismului", ocupând un loc indispensabil în menținerea homeostaziei metabolice a organismului.

Substanțele nutritive, ingerate cu hrana în tractul digestiv, sunt supuse proceselor de scindare şi absorbție, iar în ficat – supuse proceselor metabolice intermediare cu prelucrarea definitivă a proteinelor, glucidelor, lipidelor şi a altor nutrienți necesari organismului. Majoritatea proceselor biochimice desfăşurate în ficat sunt orientate spre menținerea constanței mediului intern al organismului. Ficatul este dotat cu multiple funcții. Convențional, aceste funcții pot fi clasificate în câteva grupe.

Funcțiile digestive. Prin intermediul sărurilor acizilor biliari, sintetizați în ficat și eliminați împreună cu bila în intestinul subțire, se produce activarea lipazei, emulsionarea, scindarea și absorbția lipidelor și vitaminelor liposolubile (A,D,E,K). Rezultă că ficatul este un organ cu funcții indispensabile în realizarea digestiei.

Funcțiile metabolice. În ficat are loc sinteza proteinelor penru export și celor specifice (enzimelor, factorilor principali ai procesului de coagulare și fibrinoliză), sinteza glicogenului, colesterolului, lipoproteidelor, oxidarea acizilor grași și formarea de corpi cetonici, sinteza ureei și creatinei. În ficat are loc metabolismul electrolitic, hidric, hormonilor, acizilor și pigmenților biliari, vitaminelor etc. Prin urmare, ficatul este organul cu funcții destinate menținerii constanței mediului intern.

Funcțiile excretorii. Ficatul secretă bila, iar împreună cu bila pătrund în intestinul subțire componentele acesteia: vitaminele liposolubile, colesterolul, fosfataza alcalină, acizii biliari, necesari în digestia intestinală. Concomitent cu bila se excretă și unii metaboliți, de exemplu, bilirubina conjugată. Deci, ficatul este un organ secretor și excretor.

Funcțiile de depozit. În ficat este depozitată plasma și elementele figurate ale sângelui, vitaminele liposolubile (A,D,E,K), glucidele sub formă de glicogen, unele minerale, cum ar fi ionii de fier, zinc, cupru, mangan etc., ceea ce denotă că ficatul exercită și funcția de depozit.

Funcția antitoxică. Ficatul efectuează biotransformarea substanțelor xenobiotice și detoxificarea diferiților metaboliți toxici, formați pe parcursul proceselor metabolice. Funcția antitoxică este denumită și funcție de dezintoxicare, de neutralizare, de apărare, de barieră a ficatului. Prin urmare, ficatul este organul de protecție chimică a organismului. În perioada embrionară ficatul este și organul hematopoietic al fătului.

Noțiuni terminologice. În condiții patologice, sub acțiunea factorilor nocivi (chimici, mecanici, infecțioși, metaboliți toxici etc.), funcțiile ficatului pot fi dereglate. Dacă în afecțiunea ficatului predomină procesul inflamator, atunci entitatea este denumită *hepatită.* În cazul în care predomină procesul distrofic, entitatea poartă denumirea de *distrofie hepatică* (*hepatoză – termen învechit).*

În funcție de faptul care țesut este lezat preponderent (parenchimatos sau conjunctiv), respectiv, deosebim *hepatite și hepatoze parenchimatoase* și *hepatite și hepatoze interstițiale.*

Hipoxia persistentă în ficat conduce la substituirea celulelor hepatice cu țesut conjunctiv, instalându-se *scleroza* și *ciroza hepatică.*

În sfârşit, alterarea în ficat poate fi extinsă şi însoțită de multiple schimbări structurale şi tulburări funcţionale. În asemenea condiții, ficatul nu-şi exercită funcţiile sale; se instalează sindromul complex, denumit *insuficiența hepatică.*

36.1. Insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică reprezintă perturbarea uneia sau a mai multor funcții ale ficatului, apărută ca rezultat al lezării hepatocitelor; stare patologică caracterizată prin necorespunderea posibilităților de funcționare a ficatului comparativ cu cerințele organelor şi sistemelor organismului.

36.1.1. Etiologia insuficienței hepatice

Factorii etiologici, care pot conduce la apariţia insuficienţei hepatice, sunt de diferită origine:

a) infecțioasă – viruşii şi bacteriile (pneumocicii, streptococii, spirochetele), care provoacă leziuni ale ficatului (hepatita infecţioasă);

b) toxică – acţiunea hepatotoxică a diferitelor *substanțe chimice neorganice* (a fosforului, mercurului, benzolului, plumbului etc.), a *substanțelor chimice organice* (a derivaților alcanilor halogeni şi a compuşilor aromatici, a alcoolului etc.;

c) toxico-alergică – acțiunea hepatotoxică a diferitelor substanțe medicamentoase. De menţionat că un număr foarte mic de medicamente (tetraciclina, grizeofulvina etc.) posedă o acţiune hepatotropă directă asupra hepatocitelor, alte preparate medicamentoase nu posedă acţiune lezantă directă asupra hepatocitelor, efectul patogen fiind exprimat prinr-un mecanism toxico-alergic (acţiunea sulfanilamidelor, barbituratelor, antibioticelor, ftorotanului, alfa-metildofa etc.);

d) autoimună – hepatita autoimună apărută în urma introducerii parenterale a serurilor, vaccinei; uneori hipersensibilizarea organismului față

de unele medicamente sau față de unele produse alimentare creează condiții de leziuni celulare ale țesutului hepatic prin mecanismul imun;

e) fizică sau mecanică – acțiunea radiației ionizante asupra hepatocitelor sau obturarea mecanică a căilor biliare cu calculi pot conduce la instalarea sindromului colestatic cu consecințe şi dereglări secundare ale hepatocitelor.

g) alimentară – de exemplu, rația alimentară ce conține mai puțin de 8% proteine şi e asociată cu un deficit de cisteină sau vitamina E poate favoriza apariția procesului de infiltrație grasă a ficatului cu instalarea ulterioară a distrofiei grase a acestuia;

f) hemodinamică – de ex., tulburările circulației sanguine fie cu caracter local (ischemia, hiperemia venoasă), fie cu caracter general (insuficiența cardiovasculară) conduc la instalarea hipoxiei hepatocitelor, la substituirea acestora cu țesut conjunctiv şi dezvoltarea ulterioară a cirozei hepatice;

h) endocrină – dereglările endocrine apărute în diabetul zaharat, hipertireoză, obezitate etc. pot perturba funcțiile hepatocitelor.

36.1.2. Clasificarea insuficienței hepatice

Agenții patogeni, care conduc la lezarea ficatului, pot exercita inițial acțiunea lor patogenă asupra hepatocitelor unui anumit sector morfologic, determinând astfel dereglarea funcției hepatice respective (metabolice, excretorii, antitoxice, circulatorii etc.). Mai mult decât atât, aceste funcţii au o rezistență diferită la acțiunea agenților patogeni şi, fiind dereglate diferit, conduc la insuficiențe disociate ale funcțiilor hepatice.

Prin urmare, în condiții patologice apare un asinergism între diferitele funcţii ale ficatului: unele funcţii sunt insuficiente, altele normale, iar altele uşor alterate. Aceasta ne impune să deosebim:

a) insuficiența hepatică compensată, în care funcțiile ficatului nu sunt modificate, întrucât are loc includerea mecanismelor compensatorii ale ficatului determinate de rezervele morfologice şi funcționale ale acestuia;

b) insuficiența hepatică parțial compensată, în care funcțiile ficatului sunt slab perturbate. Această perturbare depăşeşte mecanismele compensatorii ale ficatului;

c) *insuficienţa hepatică decompensată (coma hepatică),* în care se constată o prăbuşire totală a funcţiilor ficatului, însoţită de dereglări ale homeostaziei şi de manifestări clinice foarte grave.

Insuficienţa hepatică, apărută ca rezultat al acţiunii directe a agenţilor nocivi, poartă denumirea de *insuficienţa hepatică primară* (boala Botkin).

În cazul în care insuficienţa hepatică apare ca rezultat al altor dereglări, apărute la distanţă de ficat (staza sanguină în insuficienţa cardiacă, tulburări endocrine, tulburări apărute în helmintiaze etc.), e vorba de *insuficienţa hepatică secundară.*

36.1.3. Patogenia insuficienţei hepatice

Patogenia insuficienţei hepatice poate fi reprezentată schematic prin verigile patogenetice principale, determinate de acţiunea nocivă a factorilor hepatotoxici. Vezi *fig. 36.1.*

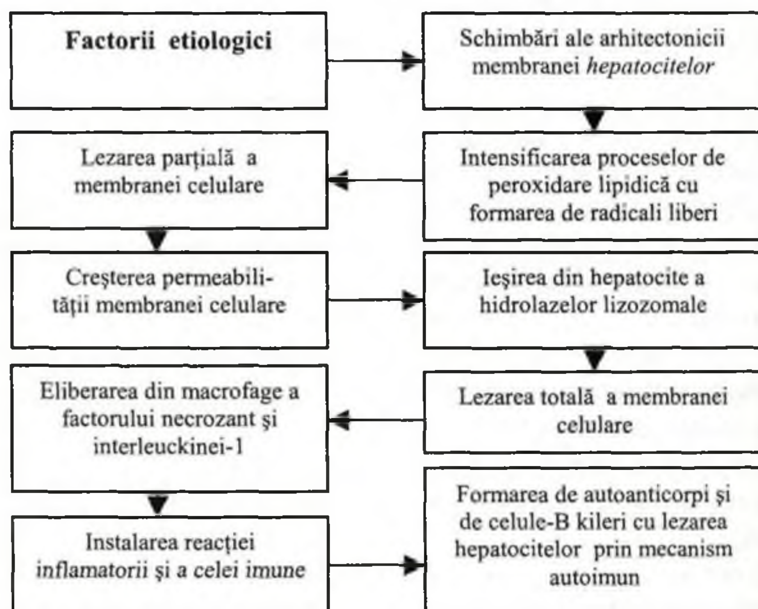


Fig. 36.1. Verigile patogenerice ale insuficienţei hepatice.

Fiecare din aceste verigi patogenetice poate deveni dominantă la un anumit stadiu de dezvoltare a insuficienţei hepatice. Această axiomă fiziopatologică trebuie să fie cunoscută şi luată în considerare, mai cu seamă în alegerea tratamentului patogenetic.

36.1.4. Studiul experimental al insuficienţei hepatice

Mecanismele patogenetice ale insuficienţei hepatice au fost parţial elucidate datorită diverselor metode experimentale.

Fistula Eck directă constă în efectuarea unei anastomoze între vena portă şi vena cavă inferioară, ligaturând vena portă deasupra anastomozei. Afluxul de sânge din vena portă spre ficat este întrerupt, sângele din vasele tubului digestiv patrunde în vena cavă inferioară, ocolind ficatul.

La animalele operate şi hrănite cu carne, după 3–4 zile, se instalează o intoxicaţie gravă, manifestată prin ataxie, somnolenţă, convulsii tonice şi clonice, comă cu sfârşit letal. Toate acestea sunt consecinţe ale perturbărilor apărute în metabolismul proteic, caracterizat printr-un conţinut sporit în sânge de amoniac toxic venit din intestinul subţire şi care în aceste condiţii nu este supus procesului de sinteză a ureei, ceea ce conduce la intoxicaţie gravă şi modificări apărute în sângele periferic: cantitatea majorată de amoniac şi diminuată de uree în sânge, dereglări în sinteza proteinelor, în metabolismul colesterolului, dereglări în formarea bilei etc. Dacă animalele sunt supuse unei raţii alimentare lipsite de proteine, atunci simptomele enumerate vor apărea doar la a 10-a – a 12-a zi după operaţie.

Aşadar, instalarea fistulei Eck a permis cercetătorilor în mod experimental să studieze nu numai funcţia antitoxică şi de ureosinteză a ficatului, dar şi să stabilească o serie de fapte care demonstrează importanţa acestui organ în procesele digestiei şi ale metabolismului intermediar.

Fistula Eck retrogradă propusă de I.P.Pavlov. Se face anastomoză între vena cavă inferioară şi vena portă cu ligaturarea ulterioară a venei cave mai sus de anastomoză. Aceasta oferă posibilitatea de a studia funcţiile ficatului în diferite condiţii de alimentaţie. Mai mult decât atât, această fistulă a constituit baza pentru elaborarea operaţiei de *extirpare totală a ficatului*.

Hepatectomia totală se execută în 2 etape. La început se efectuează fistula Eck retrogradă. În rezultatul acestei operații, are loc dezvoltarea şi consolidarea unor colaterale viguroase, prin care o parte din sângele venos din partea posterioară a corpului, ocolind ficatul, nimereşte în vena cavă superioară (prin v.. *thoracica şi v. mammaria interna)*. După 4 săptămâni se efectuează a doua operație, care constă în ligaturarea venei porte cu extirparea ficatului.

În primele ore după extirparea ficatului la câini, apare adinamia, se reduce cantitatea de glucoză în sânge – apare *hipoglicemia,* iar în cazul în care această scădere a glucozei e mai joasă de 2,5 mmol/l, poate să se instaleze *coma hipoglicemică* cu sfârşit letal.

Dacă acestor animale li se injectează după fiecare oră glucoză, ele vor mai trăi încă 20–40 ore. Pe acest fond, în sânge şi urină se reduce conținutul de uree, sporeşte cantitatea de amoniac şi acizi aminați. Creşte cantitatea de acid uric în sânge, în schimb, alantonina (produs final al metabolismului purinic) în urină se reduce. În serul sanguin scade concentrația albuminelor, protrombinei şi fibrinogenului, în schimb, se măreşte conținutul de bilirubină liberă.

Aşadar, prin intermediul acestei metode experimentale s-a dovedit participarea ficatului la metabolismul glucidic, proteic, pigmenților biliari, precum şi la coagularea sângelui. Hepatectomia totală reprezintă un model experimental al comei hepatice.

Hepatectomia parțială permite a determina particularitățile regenerative ale ficatului. Este dovedit că extirparea a 75% din masa ficatului nu va produce insuficiența lui funcțională, mai mult decât atât, în timp de 28–30 zile, masa ficatului va fi restabilită pe seama proceselor hiperplastice compensatorii.

Metoda angiostomiei (E. S. London) reprezintă un experiment cronic prin intermediul căruia se poate recolta sânge aferent şi eferent al ficatului. Aceasta permite a studia funcția de detoxificare a ficatului şi participarea acestuia la diferite procese metabolice. Metoda angiostomiei din punct de vedere tehnic se efectuează în felul următor: în v. portă şi v. hepatică se fixează canule metalice, capătul liber al acestora este tras în afară prin peretele abdominal anterior. Mai simplu este cateterismul venei

hepatice, prin care se va compara sângele hepatic eferent cu cel arterial.

Metoda angiostomiei a dat posibilitatea de a colecta sânge din diferite vase ale ficatului, de a introduce unele substanţe în aceste vase şi de a studia biotransformarea acestora etc. Această metodă a permis de a determina în diferite condiţii rolul ficatului în procesul bilirubinosintezei, în metabolismul glucidelor, lipidelor, proteinelor etc.

Devascularizarea ficatului conduce la pieirea animalelor după 25–30 ore, determinată de intoxicaţia cu substanţe toxice din ficatul ischemiat, pătrunse în circulaţia mare. Metoda permite de a studia evoluţia şi patogenia comei hepatice.

Fistulizarea veziculei biliare şi ligaturarea căilor biliare se efectuează în scopul de a studia procesul de formare a bilei şi de excreţie a acesteia, iar ligaturarea canalului coledoc este folosită ca model experimental de icter mecanic. Metoda are scopul de a studia în hepatocite modificările metabolice apărute la acţiunea hepatotropă a diverselor substanţe xenobiotice. Actualmente în experiment este folosit ficatul bovinelor, porcilor, cainilor. Metoda de perfuzie a ficatului izolat este binevenită nu numai pentru studierea rolului ficatului în metabolismul intermediar, dar şi pentru elucidarea unor aspecte referitoare la transplantarea de organe.

M. Saragea (1982) a afirmat că gradul de afectare a diferitelor funcţii ale ficatului variază în timp, ceea ce permite a conchide că în dinamica desfăşurării insuficienţei hepatice apar aşa-numitele “unde evolutive”, care corespund remanierii (modificării) parenchimului hepatic, manifestate prin alternarea perioadelor de regenerare şi recuperare a potenţialului funcţional al ficatului, cu perioadele de alterare celulară şi deficit funcţional.

Rezultă că numeroasele teste utilizate pentru investigarea funcţiilor hepatice nu au valoare decât în momentul efectuării lor, întrucât ele investighează doar modificările funcţionale de o scurtă durată (instantaneul funcţional) ale organului. Deci, din punct de vedere patogenetic, este necesar de a efectua explorări periodice ale ficatului bolnav. Numai pe această cale este posibilă sesizarea particularităţilor „undelor evolutive” şi dirijarea tratamentului adecvat.

36.1.5. Dereglările funcțiilor metabolice în insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică poate fi considerată ca o diversitate de procese patologice tipice integrale. În această categorie de procese patologice sunt incluse dereglările metabolismului intermediar: a) proteic, b) glucidic, c) lipidic, d)hidroelectrolitic, e) vitaminic, f) hormonal, g) dereglările circulației limfatice etc.

a) Dereglarea metabolismului proteic (vezi şi *Dishomeostaziile metabolice.* Vol. I. p. 307). În insuficiența hepatică metabolismul protidic suferă multiple tulburări (*fig. 31.2.*):

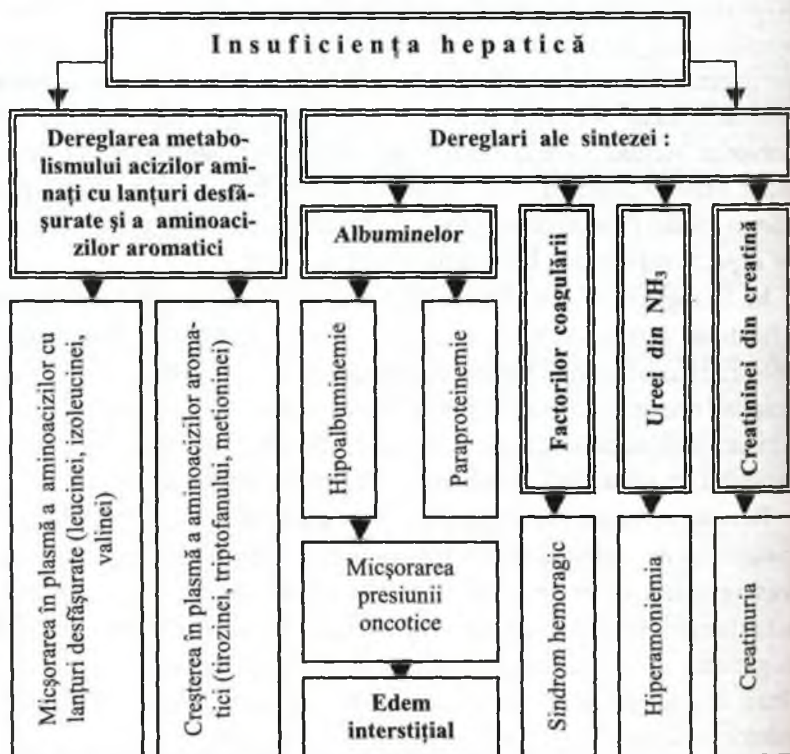


Fig. 36.2. Dereglarea metabolismului proteic în insuficiența hepatică.

- *tulburări ale metabolismului acizilor aminați*, care se caracterizează, pe de o parte, prin dereglarea procesului de transaminare în hepatocitele alterate cu sinteza dificilă a acizilor aminați neesențiali cu blocarea proteinsintezei, iar pe de altă parte, în asemenea condiții se produce o acumulare de aminoacizi în sânge, nesolicitați, în sinteza proteinelor; apare *hiperaminoacidemia* și *aminaciduria*.

De menționat că în insuficiența hepatică are loc diminuarea în plasmă a conținutului de acizi aminați cu lanțuri desfășurate (*leucina, izoleucina, valina*), determinată de descompunerea acestora la periferie (în țesutul muscular și cel adipos). În schimb, conținutul de aminoacizi aromatici (*tirozina, fenilalanina, metionina*) sporește, din cauza sintezei diminuate a triptofanpirolazei în hepatocitele alterate.

- *tulburări ale sintezei albuminelor* sunt primele modificări constatate în insuficiența hepatică și caracterizate prin diminuarea concentrației de albumine în sânge (*hipoalbuminemie*). În faza incipientă a insufucienței hepatice cantitatea totală de proteine este neschimbată, datorită faptului că ficatul sintetizează în mod compensator globulinele. Aceasta din urmă conduce la diminuarea coeficientului de albumine/globuline.

Sinteza diminuată de albumine poate fi explicată prin deficitul de ATP-hepatic și tulburări ale ribozomilor. Mai mult decât atât, în sângele bolnavilor se depistează globuline cu proprietăți fizico-chimice modificate, procesul fiind denumit *paraproteinemie.*

Reducerea cantității de albumine conduce la diminuarea presiunii oncotice a sângelui (*hipoonchie*), ceea ce contribuie la extravazarea lichidului și instalarea *edemului interstițial.* În insuficiența hepatică are loc și diminuarea sintezei proteinelor specifice (protrombinei, proconvertinei, fibrinogenului etc.). De menționat faptul că în sinteza factorilor coagulării II, V, VII, X un rol important are vitamina K, care în afecțiunile ficatului, la fel, poate fi diminuată ca rezultat al malabsorbției acesteia. Toate acestea explică apariția *sindromului hemoragic.*

În insuficiența hepatică se constată, de asemenea, și tulburarea procesului de transformare a *creatinei* în *creatinină*, ceea ce explică creșterea concentrației de creatină în sânge (*hipercreatinemie*) și urină (*creatinuria*), în timp ce cantitatea de creatinină eliminată cu urina se reduce.

- *tulburări ale sintezei ureei,* manifestate prin diminuarea sintezei acesteia, ca rezultat al micşorării sintezei de enzime ale ciclului ornitin. În sânge se atestă creşterea concentraţiei de amoniac (*hiperamoniemia),* fapt ce conduce la instalarea alcalozei metabolice, iar în fazele tardive – la instalarea encefalopatiei amoniacale.

S-a constatat că în insuficienţa hepatică procesul de ureosinteză poate fi dereglat doar în cazul în care procesul alterativ cuprinde circa 80–85% din masa totală a ţesutului parinchimatos. Rezultă că tulburările ureosintezei sunt caracteristice pentru fazele tardive ale insuficienţei hepatice.

Deci hiperamoniemia în insuficienţa hepatică se datorează perturbărilor de epurare a amoniacului în ciclul glutamic. Are loc eliminarea insuficientă a NH_3 cu urina, din cauza hipokaliemiei şi hipernatriemiei persistente în insuficienţa hepatică.

b) Dereglarea metabolismului glucidic se referă la procesele de *glicogenogeneză, glicogenoliză, gluconeogeneză* şi *glicoliză* (Vezi *fig. 36.3.* şi *Dismetabolismele glucidice* Vol. 1. p. 309).

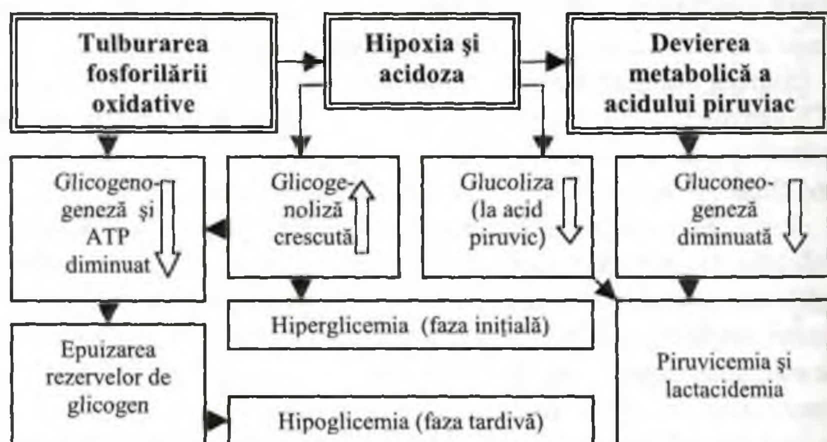


Fig. 36.3. Dereglarea metabolismului glucidic în insuficienţa hepatică

Glicogenogeneza în insuficienţa hepatică este primul proces energetic diminuat. Este dovedit că orice leziune a celulei hepatice este însoţită de destabilizarea membranelor celulare şi de lezarea acestora, care conduce la

sporirea permeabilității membranei mitocondriale. Aceasta din urmă conduce la intrarea ionului de Ca^{++} în mitocondri cu inhibiția fosforilării oxidative, ceea ce conduce la micșorarea de ATP și la sinteza diminuată a glicogenului din ficat.

Glicogenoliza în insuficiența hepatică este majorată din cauza hipoxiei și acidozei. Glicogenoliza intensificată conduce la scăderea rezervelor de glicogen ale ficatului și totodată explică mărirea concentrației de glucoză în sânge în faza inițială a bolii (*hiperglicemia din faza inițială*). *Gluconeogeneza* în insuficiența hepatică scade din cauza hipoxiei. Este dovedit faptul că hipoxia conduce la devierea metabolică a acidului piruvic de la ciclu Krebs spre acidul lactic. Hepatocitul alterat nu e apt să transforme acidul lactic în glicogen. Crește concentrația de acid lactic în sânge (*lactacidemia*).

Glicoliza în insuficiența hepatică din cauza hipoxiei se oprește la stadiul de acid piruvic. Are loc acumularea de acid piruvic în sânge (*piruvicemia*). Ficatul nu poate folosi acidul piruvic în ciclulul Krebs. Astfel, concentrația crescută de acid lactic și piruvic explică instalarea acidozei metabolice ce apare în fazele terminale ale insuficienței hepatice.

De menționat că în faza incipientă a insuficienței hepatice *glicemia* este menținută prin gluconeogeneză din substanțe proteice (uree, albumină, nucleoproteine etc.). Procesul de gluconeogeneză explică și *hiperglicemia*, care apare uneori în această fază.

În schimb, *hipoglicemia* apare numai în fazele tardive ale insuficienței hepatice.

c) Dereglarea metabolismului lipidic (vezi *fig. 36.4* și *Dismetabolismele lipidice* Vol. 1. p. 329)

Dereglarea metabolismului lipidic în mare măsură depinde de dereglările metabolismului glucidic și mai puțin de dereglările celui proteic. "Lipidele ard în flacăra glucidelor".

Biosinteza acizilor grași saturați se produce direct din malonil-KoA cu participarea enzimelor citoplasmatice, iar malonil- KoA se formează din acetil-KoA plasmatic și oxidul de carbon sub acțiunea enzimei acetil-KoA-cocarboxilazei. Acetil-KoA reprezintă produsul intermediar al scindării lipidelor, glucidelor și proteinelor. Prin urmare, acizii grași pot fi sintetizați din

glucide şi proteine, traversând faza de formare a acetil-KoA. Înlăturarea lanţului din acidul gras nesesită o cantitate mare de ioni de hidrogen. În condiţii fiziologice, hidrogenul este furnizat de către enzimă – dehidrogenaza redusă (NADP H_2), formată în ciclul pentozofosfat. Rezultă că intensitatea sintezei acizilor graşi va depinde de intensitatea acestui ciclu. De exemplu, în ţesuturile adipoase coraportul dintre ciclul pentozofosfat şi cel glicolitic este de 1:1, în ficat – 1:12, iar în ţesutul muscular metabolismul pe calea ciclului fentozofosfat aproape că nu are loc.

Prin urmare, atât sinteza, cât şi oxidarea acizilor graşi sunt în relaţii de reciprocitate cu utilizarea şi oxidarea glucozei. În insuficienţa hepatică se constată dereglări persistente ale metabolismului glucidic, fapt ce conduce la dereglări ale anabolismului şi ale catabolismului lipidelor.

În insuficienţa hepatică se constată:

- *manifestări de avitaminoze* cu tulburări în digestia şi absorbţia lipidelor alimentare şi a vitaminelor liposolubile, iar ca urmare apare sindromul de malabsorbţie a lipidelor cu instalarea manifestărilor de avitaminoze;

- *diminuarea sintezei de fosfolipide* cu diminuarea conţinutului de substanţe lipotrope şi diminuarea sintezei de lipoproteine cu acumularea de trigliceride. În aceste condiţii, lipidele neutre se depun în ficat, realizându-se *infiltraţia grasă* a acestuia; vezi şi „Dereglările metabolismului lipidic în organe" Vol. 1, p. 345;

- *tulburarea oxidării lipidelor* este caracterizată prin arderea insuficientă a lipidelor până la CO_2 şi H_2O, întrucât în insuficienţa hepatică există o utilizare insuficientă a glucozei;

- *formarea de corpi cetonici* este determinată de lipoliza intensă, fapt ce conduce la formarea în exces a acizilor graşi, oxidarea acestora şi acumularea excesivă de acetil KoA (acetat). Surplusul de acetil KoA este transformat în corpi cetonici – *acidul β-oxibutiric, acetilacetic şi acetona*. Acumularea de corpi cetonici conduce la derivarea pH-lui sanguin spre *acidoză*. Se instalează *cetoacidoza* (*fig. 36.4*).

Corpii cetonici, impregnând celulele cerebrale, conduc la blocarea enzimelor (hexochinazelor), iar această blocare, la rândul ei, împiedică pătrunderea glucozei în celula nervoasă.

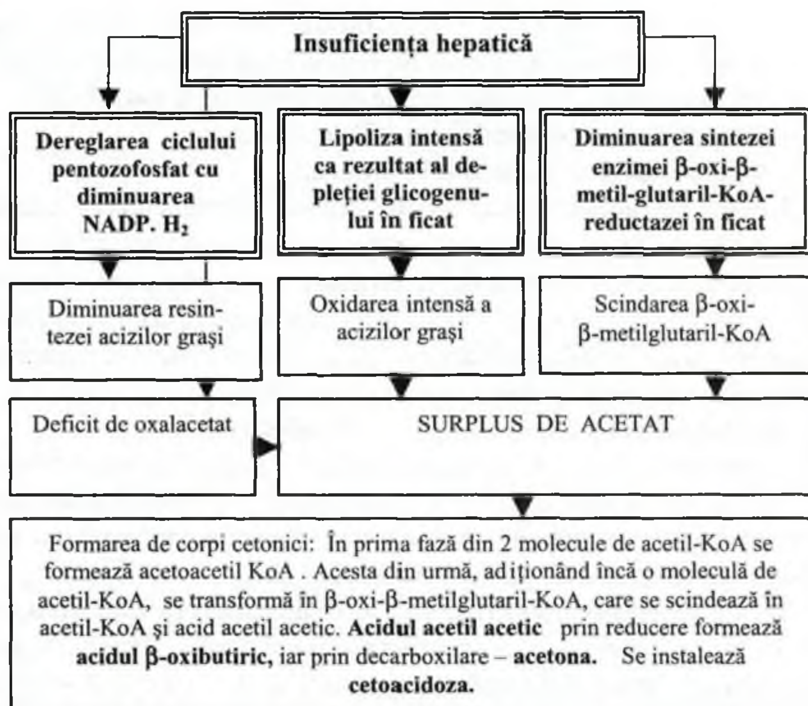


Fig. 36.4. Mecanismele cetogenezei în insuficienţa hepatică.

Ca urmare, se instalează *sindromul insuficienţei hepatocerebrale,* însoţit de o gamă variată de manifestări nervoase.

În modificarea pH-lui pot influenţa şi alţi factori, cum ar fi: incapacitatea ficatului de a elimina valenţe alcaline prin bilă, incapacitatea ficatului de a folosi acidul lactic, acidul piruvic, acidul acetic, corpii cetonici etc. pentru sinteza glucozei;

- *sinteza şi esterificarea colesterolului* în insuficienţa hepatică sunt dereglate. Fracţiunea esterificată a colesterolului este diminuată (până la 10% de la normalul de 60–70%) sau poate fi complet absentă, în timp ce colesterolul liber sporeşte. În formele avansate ale insuficienţei hepatice scade şi colesterolul total prin diminuarea capacităţii celulei hepatice de a-l sintetiza.

În insuficiența hepatică de origine obstructivă, colesterolemia totală crește pe seama colesterolului liber. Se consideră că creșterea nivelului de colesterol în afecțiunile ficatului însoțite de colestază este cauzată de:

- pătrunderea colesterolului din bilă în sânge;
- sinteza sporită a colesterolului în ficat;

Diminuarea activității lecitincolesterol-acetiltransferazei – enzimă care, pe de o parte, conduce la regurgitarea lecitinei din bilă în sânge cu eliberarea în plasmă a colesterolului din țesuturi și creșterea colesterolului liber, iar, pe de altă parte, diminuarea activității acestei enzime conduce la diminuarea nivelului colesterolului esterificat. (Este o enzimă care participă la transformarea colesterolului liber în cel esterificat).

d) Dereglarea metabolismului hidroelectrolitic

Unul din mecanismele dereglării metabolismului hidroelectrolitic în insuficiența hepatică constă în faptul că din cauza lezării hepatocitelor, apare o permeabilitate crescută a membranei acestora; are loc pătrunderea ionilor de Na^+ în celulă și ieșirea ionilor de K^+ din celulă.

Un alt mecanism constă în faptul că în insuficiența hepatică hepatocitele alterate pierd capacitatea de a inactiva hormonii corticosteroizi, inclusiv aldosteronul; apare *hiperaldosteronismul*, ceea ce explică sporirea reabsorbției ionilor de Na^+ din tubii contorți distali ai nefronului și din sistemul tubilor colectori, fapt ce conduce la instalarea hiperosmolarității interstițiale și intravasculare. Aceasta din urmă conduce la excitarea osmoreceptorilor cu eliberarea hormonului antidiuretic, antrenarea concomitentă a reabsorbției sporite de apă, ceea ce explică instalarea *edemului interstițial și oliguriei.* Totodată, sporește eliminarea prin urină a ionilor de K^+, conducând la *hiperkaliurie și hipokeliemie.*

În fazele tardive ale insuficienței hepatice se poate instala și hipertensiunea portală cu bifurcarea volumului sângelui circulant ($^1/_3$ din sângele circulant este depozitat în sistemul venei porte), ceea ce conduce la apariția hipovolemiei.

Pentru a compensa restabilirea volumului sângelui circulant, în mod reflector, se include mecanismul renin-angiotenzin-aldosteron caracterizat prin creșterea în sânge a concentrației de aldosteron.

Apare o situaţie când procesul compensator de restabilire a volumului sângelui circulant prin intermediul mecanismului renin-angiotenzin-aldosteron poartă un caracter patologic, întrucât în asemenea condiții (din cauza hepertensiunii portale intrahepatice) se produce o bifurcare mai marcată a sângelui circulant, ceea ce conduce la formarea de ascită şi la instalarea hipovolemiei persistente. (Vezi şi *Dishomeostaziile electrolitice* Vol.1 p. 368.).

e) Dereglările circulației limfatice. În insuficiența hepatică drenajul limfatic este obturat la nivelul suprafeței peritoneale (de pe diafragmă). Această obturare se produce, de regulă, prin precipitarea fibrinei şi altor componente proteice din lichidul de ascită. Drenajul limfatic defectuos conduce la acumularea masivă de lichid în cavitatea abdominală (*ascita*).

Pe de altă parte, acumularea de lichid în cavitatea abdominală se explică şi prin cantitatea sporită de limfă, care se pierde de pe suprafața ficatului în cavitatea abdominală. Mecanismele de producere a ascitei sunt reprezentate în *fig. 36.5.*

f) Dereglările echilibrului acido-bazic. În fazele incipiente ale insuficienţei hepatice se poate instala *alcaloza metabolică*. Aceasta din urmă se poate explica prin tulburările ionice: pătrunderea ionilor de H^- şi de Na^+ în celulă asociată cu excreția crescută a ionilor de H^+, K^+, Cl^- la nivelul nefronului.

În fazele avansate se instalează *acidoza metabolică,* datorită alterării metabolismelor intermediare cu acumularea intensă de acid lactic, piruvic, corpi cetonici etc. (Vezi şi *Dishomeostaziile acido-bazice* Vol.1. p. 410).

g) Dereglarea metabolismului vitaminic

În insuficiența hepatică, ce constituie un rezultat al alterărilor apărute la nivelul organitelor celulare ale hepatocitelor, se produc diverse dereglări ale metabolismului vitaminic.

În rezultatul lezării hepatocitelor, are loc dereglarea sintezei şi eliminării acizilor biliari, ceea ce declanşează o absorbție dificilă a grăsimelor, inclusiv a vitaminelor liposolubile.

E ştiut faptul că în celulele Kupffer, sub formă de esteri sau sub formă de caroteni, există 95% din totalul de vitamină A.

Prin urmare, hepatocitul alterat pierde capacitatea de a transforma carotenii în vitamina A, precum şi capacitatea de a depozita vitamina A.

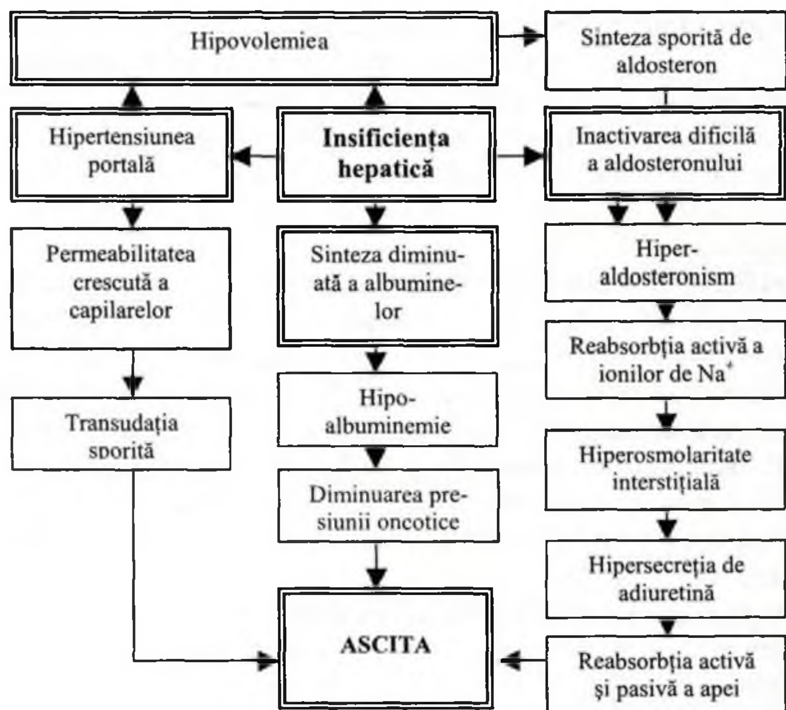


Fig. 36.5. Verigile patogenetice ale ascitei.

Un rol important în sinteza factorilor coagulării II, VII, IX, X şi V are vitamina K. Această vitamina reprezintă cofactorul microzomal al enzimei hepatice – γ-carboxilazei. Proteinele supuse procesului γ-carboxilării sunt factorii coagulării mai sus enumeraţi.

Prin urmare, în insuficienţa hepatică deficitul în vitamina K, apărut ca rezultat al malabsorbţiei intestinale, va conduce la dereglarea sintezei factorilor coagulării II, VII, IX, X şi V, ceea ce explică micşorarea coagulabilităţii sângelui, iar aceasta din urmă conduce la instalarea *sindromului hemoragic.*

De menţionat că în ficatul alterat va fi dereglată şi sinteza *cocarboxilazei* din tiamină (vitamina B_1), ceea ce determină creşterea concentraţiei acidului piruvic în sânge. Totodată şi metabolismul este lipsit de o importantă sursă energetică.

Diminuarea depozitării vitaminei B_6 în insuficiența hepatică conduce la dereglări în sinteza citocromei C (enzimă oxidativă), ceea ce va contribui la apariția diverselor dereglări metabolice în lanțul respirator.

Deficitul de vitamină B_{12} apărut mai cu seamă în ciroza hepatică, conduce la dereglări în structura normală a ADN-lui, deci la dereglarea eritropoiezei normoblastice și apariția de megalocite în sângele periferc.

36.2. Dereglările biliogenezei și biliosecreției

S-a constatat faptul că hepatocitele elaborează permanent bilă, care este depozitată în vezicula biliară, iar în perioadele digestive este evacuată în duoden. Formarea și eliberarea bilei reprezintă o funcție metabolică integrală a ficatului, având o deosebită importanță în digestia intestinală, inclusiv în realizarea metabolismului lipidic.

Bila reprezintă, pe de o parte, un produs secretat de către hepatocite, adică este *secret* constituit din substanțe absolut necesare pentru organism (fosfolipide, colesterol, acizi biliari etc.), iar, pe de altă parte, bila reprezintă un *excret* – produs cu care din organism sunt eliminate substanțele metabolice balaste sau chiar toxice (pigmenții biliari, eliminați în totalitate cu materiile fecale, agenții patogeni, fragmentele celulare necrotizate etc.).

Procesul de biliosinteză este stimulat de nervul vag, de sărurile acizilor biliari, de norsecretină și de proteinele din intestin. Zilnic se elaborează 500–700 ml bilă hepatică.

Dereglările biliogenezei se caracterizează prin modificări cantitative ale bilei, concomitent cu diverse schimbări în compoziția sa. Elaborarea de bilă în exces practic nu se constată. Se depistează doar hipersecreția ca rezultat al acțiunii unor factori stimulatori ce determină relaxarea sfincterului Oddi și contracția veziculei biliare, fapt ce explică eliminarea unei cantități mai mari de bilă în duoden (acțiunea colecistochininei).

De reținut faptul că bila ajunsă în vezicula biliară prin absorbția apei și electroliților este mai concentrată (de 10–12 ori) în comparație cu cea din ductele hepatice. Sub influența colicistochininei și stimulilor vagali se evacuează în duoden bila cu o concentrație mai mare de constituenți ai acesteia (pigmenții biliari, sărurile acizilor biliari etc.), ceea ce în mare măsură va determina și acțiunea fiziologică a acestora.

Dereglarea evacuării bilei poate surveni ca rezultat al leziunilor organice ale căilor biliare, al obstrucţiei căilor biliare extrahepatice, proceselor inflamatorii ale căilor biliare, precum şi în urma compresiunii mecanice a căilor biliare printr-un calcul sau printr-o tumoare.

Rolul fiziologic al bilei pentru organism constă nu atât în cantitatea ei, cât în calitatea şi importanţa fiziologică a constituenţilor bilei, mai cu seamă, a sărurilor acizilor biliari.

Fiziopatologia metabolismului sărurilor biliare

Sărurile biliare (85–90%) sunt resorbite în segmentul inferior al intestinului subţire şi, pe calea venei portă, reajung la ficat, iar 10–20% se elimină cu materiile fecale. Din precursori sterolici, sub influenţa norsecretinei şi a unor proteine din intestin, în ficat are loc sinteza acizilor biliari „primari" – *acidul colic* şi *chenodezoxicolic*. Ei provin din colesterol şi sunt convertiţi de către o enzima microzomală în bilacil-S-CoA.

Sub acţiunea enzimei bilaciltransferazei lizozomale, acizii biliari sunt conjugaţi cu glicina sau cu taurina, formând aşa-numitele săruri ale acizilor biliari (*glicocolatul şi taurocolatul*), eliminate din ficat prin bilă.

Cea mai mare parte din acizii biliari este reabsorbită în ilion, prin difuziune pasivă, iar o parte mai mică este reabsorbită în jejun, prin transport activ şi numai 1,5% din acizii biliari conjugaţi ajung în colon, unde, sub acţiunea enzimelor bacteriene, se formează acizi biliari „secundari". De exemplu, din acidul chenodezoxicolic rezultă *acidul litocolic*, eliminat aproape integral. *Acidul dezoxicolic* difuzează parţial în circulaţie şi, ajungând în ficat, este supus procesului de conjugare şi eliminat din nou alături de acizii biliari primari.

De menţionat că resorbţia intestinală eficientă reglează prin efect feed-back sinteza necesară de acizi biliari. Totodată, pentru a menţine cantitatea necesară de acizi biliari, este nevoie de o integritate morfofuncţională a hepatocitelor, de o dublă polaritate, de care depinde metabolismul normal al acizilor biliari şi circulaţia lor enterohepatică.

Mai mult decât atât, acizii biliari inhibă sinteza intestinală a colesterolului, iar reîntorşi în ficat, influenţează şi asupra neosintezei lor din colesterol. Rezultă că eliminarea excesivă a acizilor biliari cu materiile fecale conduce la reducerea rezervelor de colesterol în vederea sintezei acizilor biliari. Şi invers, în cazul în care are loc o reîntoarcere sporită de acizi biliari în ficat,

rezervele de colesterol sunt sporite, întrucât el nu este solicitat pentru sinteza acizilor biliari.

Rezultă că patologia metabolismului acizilor biliari depinde, pe de o parte, de patologia intestinului şi, pe de altă parte, de patologia ficatului. În asemenea circumstanţe, perturbarea proceselor de formare şi de evacuare a bilei va fi însoţită şi de o deficienţă a acizilor biliari manifestată prin:

- dereglarea activării lipazei pancreatice;
- dereglarea activării chimotripsinogenului;
- dereglarea emulsionării lipidelor;
- dereglarea absorbţiei lipidelor;
- dereglarea absorbţiei vitaminelor liposolubile;
- activarea proceselor de putrefacţie,
- reprimarea digestiei proteinelor;
- diminuarea motilităţii intestinului;
- sporirea secreţiei gastrice;
- sporirea sintezei intestinale a colesterolului etc.

De reţinut că excluderea chirurgicală (de exemplu, segmentară) a ileonului se soldează cu reducerea considerabilă a sintezei acizilor biliari, întrucât anume în ilion este reabsorbită cea mai mare parte de acizii biliari, mai cu seamă a taurocolului. Glicocolatul este resorbit în jejun.

În unele condiţii, flora intestinală poate conduce la degradarea sărurilor biliare, concomitent cu apariţia sărurilor biliare deconjugate, care au o solubilitate redusă, ceea ce determină şi influenţa redusă asupra procesului de formare a miceliilor, asupra digestiei şi absorbţiei grăsimilor. Mai mult decât atât, sărurile biliare deconjugate posedă şi efecte citotoxice asupra epiteliului intestinal (în concentraţii mari distrug enterocitul), ceea ce determină dereglarea respiraţiei oxidative, a transportului transcelular, a resintezei de trigliceride şi colesterol etc.

Dereglarea evacuării bilei conduce şi la dereglări ale metabolismului pigmenţilor biliari.

Mecanismul formării şi eliminării pigmenţilor biliari

În sistemul macrofagal, mai cu seamă în splină şi macrofagii măduvei osoase, hemoglobina, ieşită din hematiile distruse, este supusă procesului de metabolizare prin formarea în cascadă a *verdoglobinei, biliverdinei şi*

bilirubinei. În sânge, bilirubina se combină cu albumina, formând un complex denumit *albumin-bilirubină sau fracția neconjugată a bilirubinei,* denumită și *bilirubina indirectă (termen învechit).* Fracția liberă este solubilă în lipide și foarte toxică, trece ușor filtrul hematoencefalic și, interacționând cu fosfolipidele membranare ale neuronilor, ușor pătrunde în celulele nervoase, fapt ce conduce la instalarea *encefalopatiei bilirubinice.*

De menționat că fracția conjugată cu albumina nu trece filtrul renal, nu dă reacția pozitivă cu diazoreactivul Erlih, nu trece bariera hematoencefalică și, deci, nu provoacă encefalopatia bilirubinică.

La nivelul polului vascular al hepatocitului, astfel complexul *albumin-bilirubină* este captat din sânge și lipsit de albumină. Numai astfel bilirubina liberă este transportată în membrana reticulului endoplasmatic cu ajutorul *ligandinei* (proteina Y) și *glutation-transferazei.*

În membrana reticulului endoplasmatic al hepatocitului bilirubina, sub acțiunea enzimei UDP-glucuroniltransferazei, este conjugată cu acidul uridindifosfoglucuronic, formând *monoglucuronid bilirubină (MGB),* care la nivelul polului biliar traversează membrana hepatocaniculară, nimerind în bilă. În canaliculele biliare din 2 molecule de MGB sub acțiunea enzimei bilirubinglucuronudtransferazei se formeză *diglucuronid bilirubina,* denumită și *fracția conjugată a bilirubinei sau bilirubina directă.*

Această fracție este solubilă în apă, ușor trece filtrul renal, dă reacția pozitivă cu diazoreactivul Erlih, este mai puțin toxică și nu trece bariera hematoencefalică.

Fracția congugată a bilirubinei pătrunde cu bila în duoden, unde este supusă procesului de reducere (se cuplează cu două molecule de hidrogen), transformându-se în *mezobilinogen* (*urobilinogen*).

Cea mai mare parte a urobilinogenului este supusă din nou procesului de reducere ($+2H_2$) cu formarea *stercobilinogenului.*

O parte mai mică de mezobilinogen (*urobilinogen*) este absorbită în sânge și prin sistemul venei portă, nimerește din nou în ficat, unde este supusă procesului de dezintegrare cu formarea de *pentdiopent* și *diglucuronid bilirubină* (circuitul hepatoenteral).

De menținut faptul că urobilinogenul la oamenii sănătoși nimerește în circulația sanguină, doar în cantități infime. Rezultă că *urobilinuria* se poate

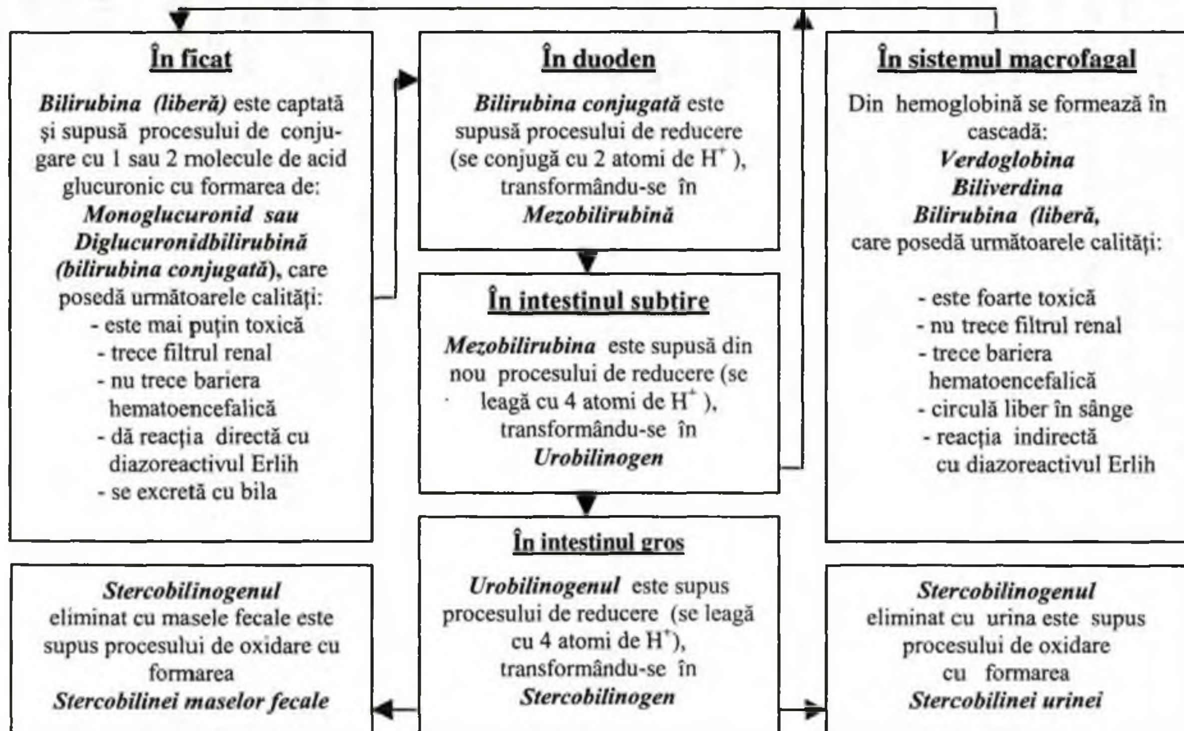


Fig. 36.6. Schema formării şi eliminării pigmenţilor biliari.

constata doar în patologie, de exemplu, în icterul hepatocelular, când procesul de dezintegrare a urobilinogenului cu formarea de *pentdiopent* şi *diglucuronid bilirubină* totalmente este blocat, sau în cazul icterului hemolitic, când acest proces este îngreuiat din cauza că hepatocitele sunt suprasolicitate în procesul de captare a biliribinei libere. În asemenea circumstanţe, cantitatea de urobilinogen, necaptată de celulele hepatice, nimereşte în circulaţia sanguină şi rinichi, fiind eliminată cu urina (urobilinuria).

Cea mai mare patre a stercobilinogenului în intestinul gros este supusă procesului de oxidare (+O_2) cu formarea de *stercobilină*, care în totalitate este eliminată cu materiile fecale. O parte mai mică de stercobilinogen se absoarbe în sânge prin sistemul venelor hemoroidale, ocolind ficatul, nimereşte în circulaţia sanguină, rinichi şi, eliminându-se cu urina, se oxidează formând *stercobilina urinei* sau (actualmente în clinică) denumiţi şi *corpi urobilinoizi* (denumire generică a fracţiei sumare a metaboliţilor bilirubinei eliminaţi cu urina).

Aşadar, perturbarea proceselor de formare şi de evacuare a bilei se manifestă prin următoarele sindroame: *colestaza, acolia, colemia, icterul, hiperbilirubinemia etc.*

36.3. Colestaza

Colestaza reprezintă o stare patologică caracterizată prin dereglarea secreţiei bilei. Ea poate fi primară (*colestaza intrahepatică*) şi secundară (*colestaza extrahepatică*).

Colestaza intrahepatică este determinată de dereglarea mecanismelor biliosecretorii ale hepatocitelor. Ca o consecinţă a colestazei intrahepatice apare creşterea concentraţiei de acizi biliari în hepatocite, mai cu seamă, a acidului chenodezoxicolic, ce conduce la schimbări în structura membranei hepatocitelor, alterarea acestora, precum şi la inhibiţia colesterolhidroxilazei – enzimei responsabile de sinteza acizilor biliari. Rezultă o biosinteză diminuată a acizilor biliari, cu toate consecinţele respective.

Colestaza extrahepatică este cauzată de obturarea sau comprimarea căilor biliare extrahepatice, fapt ce conduce la staza bilei în aceste căi; se instalează colestaza extrahepatică care, la rândul ei, conduce la staza bilei în căile intrahepatice cu pătrunderea ulterioară a bilei în vasele limfatice,

circulaţia sanguină, ceea ce determină apariţia *colemiei.* Tulburările apărute în colestază sunt reprezentate în *fig. 36.7.*

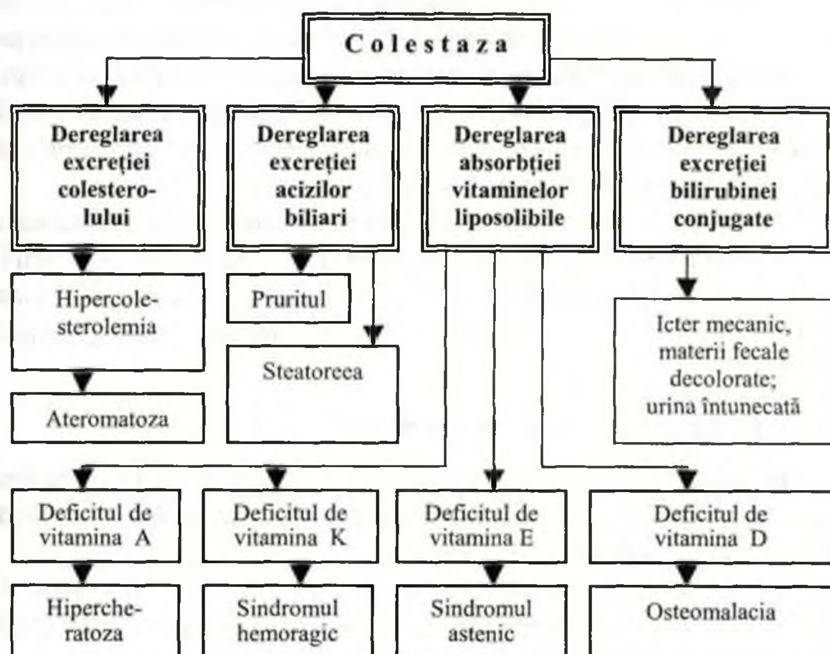


Fig. 36.7. Tulburările apărute în colestază.

36.4. Colemia

Colemia reprezintă un sindrom complex, determinat de pătrunderea bilei în sânge. Se caracterizează prin creşterea în sânge a concentraţiei tuturor constituenţilor bilei: acizilor biliari, bilirubinei conjugate, colesterolului, fosfolipidelor etc.

Acizii biliari, acţionând asupra centrului nervului vag, precum şi asupra nodului sinuzal, conduc la diminuarea numărului de impulsuri în nodulul sinuzal şi la apariţia bradicardiei sinuzale, la diminuarea debitului cardiac, ceea ce determină instalarea stării colaptoide (micşorarea presiunii arteriale).

Acizii biliari, excitând terminaţiunile nervoase ale pielii, provoacă *pruritul.* Mai mult decât atât, ei leagă uşor ionii de Ca^{++}, ceea ce conduce la tulburarea coagulabilităţii sângelui.

36.5. Acolia

Acolia reprezintă o stare patologică caracterizată prin blocarea pătrunderii bilei în duoden. De regulă, se întâlneşte în caz de obstrucţii sau comprimări ale căilor biliare. Se manifestă prin dereglarea emulsionării, scindării şi absorbţiei lipidelor, ceea ce determină instalarea sindroamelor de *maldigestie*, de *malabsorbţie* a lipidelor, soldându-se cu eliminarea abundentă a grăsimilor cu materiile fecale *(steatoree).*

În acolie este dereglată şi absorbţia vitaminelor liposolubile, mai cu seamă a vitaminei K, ceea ce conduce la dereglarea sintezei factorilor coagulării II, VII, IX, X şi V, fapt ce explică dereglarea coagulabilităţii sângelui. Lipsa sărurilor biliare în intestin conduce la tulburarea multiplelor funcţii expuse mai sus.

36.6. Icterele şi hiperbilirubinemiile

Icterul reprezintă un simptomocomplex caracterizat prin îngălbenirea sclerelor, mucoaselor şi pielii, apărută ca rezultat al majorării cantităţii de bilirubină în sânge (*hiperbilirubinemia).*

Clasificarea icterelor. De reţinut că icterul determinat de hiperbilirubinemie este *icterul adevărat.* Îngălbenirea tegumentelor poate apărea şi în urma consumului exagerat de morcovi, dovlecei, după administrarea unor substanţe medicamentoase, de exemplu, a acrihinei etc. În asemenea circumstanţe e vorba de *icterul fals.*

Aşadar, hiperbilirubinemia este principalul simptom biochimic pentru toate tipurile de icter, fiind instalată prin diverse mecanisme (vezi *fig. 36.8*):

a) prin hiperhemoliză cu o supraproducţie de bilirubină liberă;

b) prin captarea insuficientă a bilirubinei libere, cauzată de alterări ale endoteliului sinusoidal şi ale microvililor polului sanguin al hepatocitelor;

c*) prin conjugarea insuficientă a bilirubinei libere*, ca rezultat al deficitului enzimelor microzomale de conjugare şi al mitocondriilor furnizoare de energie necesară conjugării;

d) prin excreţia suprimată a bilirubinei conjugate, apărută ca rezultat al alterării aparatului Golgi, a lizozomilor şi a microvililor polului biliar al hepatocitelor;

<table>
<tr>
<td rowspan="3">Bilirubina liberă</td>
<td>Icter hemolitic</td>
<td colspan="2">1. Hiperhemoliza
se constată în:
(anemia hemolitică, hematome, infarct miocardic)</td>
</tr>
<tr>
<td rowspan="3">Icter hepatocelular</td>
<td>Icter pre-microzomal</td>
<td>2. Captarea defectuoasă
a) alterarea endoteliului sinusoidal
b) alterarea microvilelor polului sanguin
se constată în:
sindr. Gilbert,
hepatite acute
hepatite cronice,
ciroză</td>
</tr>
<tr>
<td>Icter microzomal</td>
<td>3. Tulburarea capacității de conjugare
a) deficitul enzimelor microzo-male de conjugare
b) deficit de mitocondri – furni-zatori de energie pentru procesul de conjugare
(sindr .Crigler-Najjar,icter fiziologic)</td>
</tr>
<tr>
<td rowspan="2">Bilirubina conjugată</td>
<td>Icter post-microzomal</td>
<td>4. Insuficiența de excreție a hepatocitelor
a) alterarea aparatului Golji
b) alterarea lizozomilor
c) alterarea microvilelor polului biliar
(sindr. Dubin-Johnson, Rotor)
5. Regurgitarea în sânge a bilirubinei conjugate
a) alterarea hepatocitelor
se constată în:
ciroza biliară, hepatoză holestatică, insuficiența hepatocelulară</td>
</tr>
<tr>
<td>Icter mecanic</td>
<td colspan="2">b) imposibilitatea evacuării bilei în duoden
se constată în: colestază, calculi în căile biliare</td>
</tr>
</table>

Fig.36.8. Clasificarea icterelor.

e) prin regurgitarea bilirubinei conjugate în sânge, ca urmare a alterărilor hepatocelulare sau a dereglării procesului de evacuare a bilei în duoden. În sânge poate fi sporită cantitatea de bilirubină liberă sau/şi de bilirubină conjugată.

Hiperbilirubinemia (fracţia neconjugată) este cauzată de următorii factori:

- hiperhemoliză;
- leziuni ale endoteliului sinusoidal;
- leziuni ale microvililor polului sinusoidal;
- deficit al enzimelor microzomale de conjugare;
- reprimarea funcţiei mitocondriilor – organite, responsabile de furnizarea de energie.

Toţi aceşti factori vor contribui la apariţia aşa-numitului *icter acoluric*, întrucât bilirubina liberă este impermeabilă pentru filtrul renal.

În schimb, alterarea aparatului Golgi, a lizozomilor şi a microvililor polului biliar al hepatocitelor, precum şi obstrucţia sau comprimarea căilor biliare extrahepatice, vor determina apariţia *hiperbilirubinemiei (fracţiei conjugate*); se instalează aşa-numutul *icter coluric;* bilirubina conjugată, fiind solubilă în apă, trece uşor filtrul renal şi se elimină cu urina.

După patogenie deosebim:

a) icter prehepatic (hemolitic);

b) icter hepatic (hepatocelular), sau parenchimatos şi

c) icter posthepatic (mecanic).

Icterul prehepatic (hemolitic) apare ca rezultat al hemolizei sau eritropoiezei, fapt ce explică formarea în cantităţi mari de bilirubină liberă.

Etiologia. Factorii etiologici sunt identici cu cei ce provoacă hemoliza fie intracelulară sau intravasculară (vezi şi "Anemiile hemolotice").

Patogenia. Hiperhemoliza este veriga patogenetică principală a icterului prehepatic (hemolitic) caracterizat prin hiperbilirubinemie *(fracţie liberă),* deşi aceasta din urmă în icterul hemolitic se poate explica şi prin alte mecanisme.

Unul din aceste mecanisme rezultă din faptul că în acest icter supraproducţia de bilirubină liberă depăşeşte cu mult capacitatea funcţională a hepatocitelor (apare o insuficienţă relativă a hepatocitelor de a capta şi a conjuga bilirubina liberă).

Un alt mecanism constă în faptul că factorii hemolizanţi pot poseda şi o acţiune hepatotoxică o dată cu dereglarea proceselor de transport şi metabolism al bilirubinei libere. Întrucât aceste mecanisme ale hiperbilirubinemiei sunt determinate de alterări intrahepatice (la nivelul premicrozomal şi microzomal al ficatului), ele nu pot fi considerate ca mecanisme principale ale icterului prehepatic (hemolitic).

Manifestările. Cantitatea mare de bilirubină liberă captată în ficat conduce la o intensificare marcată a procesului de conjugare a bilirubinei libere. Se produce o creştere considerabilă şi a cantităţii de bilirubină conjugată (fig. 36.9). Aceasta din urmă, eliminată împreună cu bila în intestin, conduce

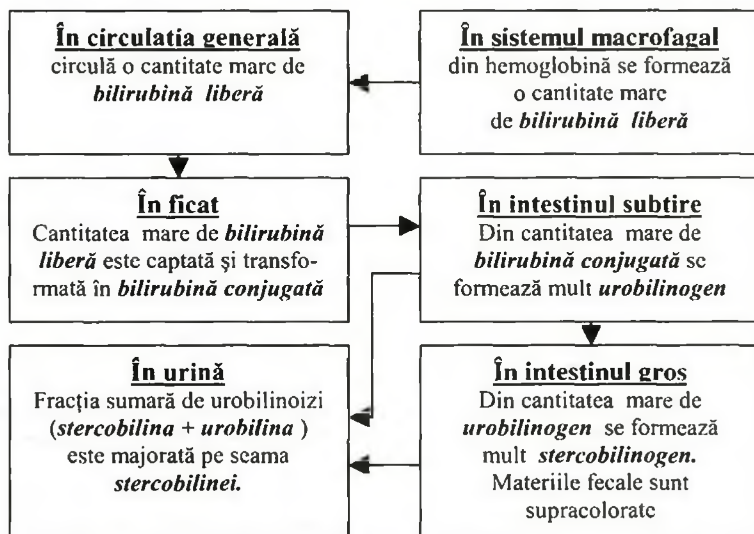


Fig. 36.9. Metabolismul pigmenţilor biliari în icterul hemolitic.

la formarea unui surplus de urobilinogen, stercobilinogen şi stercobilină, ceea ce determină supracolorarea materiilor fecale, icterul fiind acoluric (în urină nu se vor depista acizii biliari), întrucât bilirubina liberă, conjugată cu albumina, este impermeabilă pentru filtrul renal. În schimb, în urină se va constata o cantitate mare de *urobilinoizi* (fracţia sumară de stercobibilina+urobilina) cu predominarea fracţiei de stercobilină.

Mecanismul apariției urobilinei în componența urobilinoizilor se explică prin faptul că hepatocitele, fiind suprasolicitate de conjugarea bilirubinei libere, nu sunt apte de a transforma întreaga cantitate de urobilinogen (circuitul hepatoenteral) în diglucuronidbilirubină şi pentdiopend, ceea ce cauzează pătrunderea urobilinogenului (necaptat) în circulația sanguină, rinichi şi eliminarea acestuia cu urina.

Icterul hepatic (parenchimatos) este determinat de alterări complexe ale parenchimului ficatului, manifestate prin dereglarea proceselor de captare, transport, metabolism şi excreție a pigmenților biliari (*fig. 36.10*), precum şi printr-o diversitate de simptome biochimice şi clinice determinate de dereglarea funcțiilor hepatocitelor alterate.

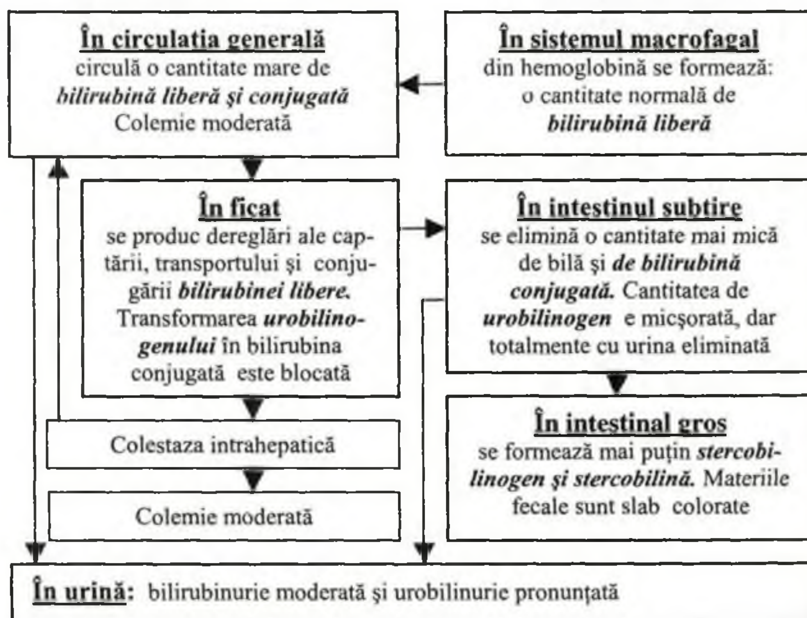


Fig. 36.10. Metabolismul pigmenților biliari în icterul hepatic.

Etiologia. Factorii etiologici pot fi de origine infecțioasă (bacteriile, viruşii) şi neinfecțioasă (substanțe organice şi neorganice cu acțiune hepatotoxică, de exemplu, tetraclorura de carbon, arseniu, fosforul, toxinele ciupercilor

otrăvitoare, unele substanțe medicamentoase – cloropromazina, steroizii, tetraciclina, dozele mari de alcool, anticorpii, limfocitele sensibilizate etc.).

Patogenia. De menționat că caracterul și manifestările apărute în icterul hepatic vor depinde atât de locul unde acționează factorul nociv, de gradul leziunii, cât și de masa hepatocitelor alterate.

De regulă, leziunea poate începe cu schimbări în structura membranelor celulare, cu modificări ale activității enzimelor microzomale, fiind soldată cu distrofia celulelor hepatice (*sindromul citolitic*).

În funcție de locul alterării și de originea modificărilor fiziopatologice, icterul hepatic poate fi:

a) premicrozomal,

b) microzomal și

c) postmicrozomal.

a) *Icterul hepatic premicrozomal* apare în caz de leziuni ale endoteliului sinusoidal al hepatocitelor, fapt ce explică micșorarea suprafeței de absorbție a acestora, ceea ce, la rândul ei, conduce la scăderea capacității de captare și transportare a bilirubinei libere în hepatocit. Aceasta se explică prin sinteza diminuată a *ligandinei* - proteina Y responsabilă de captarea și transportul bilirubinei libere. Leziunea endoteliului sinusoidal și a microvililor polului vascular al hepatocitelor reprezintă o „disfuncție hepatică genetic determinată" ***(sindromul Gilbert)*** caracterizată prin schimbarea permeabilității membranei hepatocitelor. În acest sindrom, din cauza diminuării activității enzimei UDP-glicuronidtransferazei, este parțial împiedicată pătrunderea bilirubinei libere în hepatocit. Apare o *hiperbilirubinemie moderată* (*fracția liberă*), urina și materiile fecale fiind normal colorate.

b) Icterul hepatic microzomal se caracterizează prin tulburarea capacității de conjugare a bilirubinei libere, apărută ca rezultat al deficitului enzimelor microzomale și al mitocondriilor furnizătoare de energie nesesară pentru procesul de conjugare cu instalarea așa-numitului sindrom ***Crigler-Najjar.*** În acest sindrom, concentrația bilirubinei libere din plasmă atinge valori foarte mari. În cazul în care cantitatea de bilirubină liberă în sânge atinge cifrele 200–300 mmol/l, ea fiind solubilă în lipide, trece ușor filtrul hematoencefalic și, interacționând cu fosfolipidele membranare ale neuronilor, ușor pătrunde în celulele nervoase, fapt ce conduce la instalarea *encefalopatiei bilirubinice.*

Este vorba de apariţia *icterului nuclear,* întâlnit la nou-născuţii, cu deficit ereditar al glicuroniltransferazei şi caracterizat printr-o intoxicaţie foarte gravă incompatibilă cu viaţa. De menţionat că la nou-născuţi, în prima săptămână de viaţă, se poate constata o micşorare temporară a activităţii glicuroniltransferazei, ceea ce determină apariţia *icterului fiziologic tranzitoriu.*

c) Icterul hepatic postmicrozomal apare ca rezultat al alterării sistemului Golgi, al lizozomilor şi a microvililor polului biliar al hepatocitelor şi se caracterizează prin deficit de excreţie a bilirubinei conjugate.

Tulburările excreţiei bilirubinei conjugate spre capilarele biliare conduc la pătrunderea parţială a acestei fracţii în sânge (de exemplu, în ***sindromul Dubin-Johnson şi Rotor***). În aceste sindroame se constată *hiperbilirubinemia (*fracţia conjugată) şi *bilirubinuria.* Concomitent, se reduce cantitatea de stercobilină eliminată cu materiile fecale şi cu urina.

Prin urmare, în patogenia icterului hepatic deosebim 3 mecanisme principale:

a) mecanismul hepatocelular, determinat de leziunea structurii cu tulburarea funcţiei hepatocitelor şi instalarea sindromului citolitic, care, în sfârşit, poate conduce la insuficienţa hepatică;

b) mecanismul colestatic, apărut ca rezultat al colestazei intrahepatice la nivelul hepatocitelor cu dereglarea metabolismului componenţilor bilei, ceea ce poate complica sindromul citolitic. În acestă situaţie se constată bilirubinemie, în scimb, este redusă eliminarea de urobilinoizi cu materiile fecale şi cu urina;

c) mecanismul enzimatic, determinat de defecte ereditare cu tulburarea activităţii sau sintezei enzimelor responsabile de metabolismul intrahepatic al bilirubinei. În aceste condiţii, funcţiile ficatului, care nu depind de metabolismul pigmenţilor biliari, sunt doar parţial lezate.

Manifestările. De menţionat că în icterul hepatic orice lezare a hepatocitelor va conduce la absorbţia inversă a bilei (din căile biliare intrahepatice – în sânge) concomitent cu creşterea *bilirubinei conjugate în sânge,* mai cu seamă, a monoglicuronidbilirubinei, formată în hepatocite şi prezentă în bila hepatică. Rezultă că *colemia* şi *hiperbilirubinemia* în icterul hepatic apar primar în sângele venei centrale a lobulului hepatic.

Concomitent, se constată şi creşterea concentraţiei de bilrubină liberă *bilirubinemia* (fracţia liberă), datorită activităţii reduse a glicuronil-transferazei din hepatocitele lezate.

Colemia va condiţiona evoluţia sindromului colemic, caracterizat prin creşterea concentraţiei în sânge a tuturor constituenţilor bilei: *hipercolesterolemia*, *colalemia* (prezenţa acizilor biliari în sânge) etc. De menţionat faptul că în icterul hepatic sindromul colemic este moderat în comparaţie cu cel pronunţat, apărut în icterul mecanic.

Apariţia pruritului în icterul hepatic se explică nu numai prin acţiunea acizilor biliari, pătrunşi în sânge, dar şi prin acţiunea substanţelor biologic active (histaminei, serotoninei, bradikininei etc.), care sunt insuficient metabolizate şi eliminate în sânge din hepatocitele alterate.

Mai complicat este mecanismul *tulburării coagulabilităţii sângelui* în icterul perenchimatos, deoarece în afara acţiunii acizilor biliari de a lega ionii de Ca^{++}, intervine şi sinteza diminuată de proteine specifice (a protrombinei, proconvertinei, accelerinei, fibrinogenului etc.), necesare în procesul hemostazei, determinându-se astfel apariţia *sindromului hemoragic.*

Un indiciu specific în fazele incipiente ale icterului hepatic, determinat de lezarea hepatocitelor, e creşterea în sânge a nivelului transaminazelor hepatice – *alaninaminotransferazei* şi *aspartataminotransferazei* ieşite din hepatocite prin membrana celulară alterată.

Culoarea brună a urinei în icterul hepatic se explică prin *bilirubinurie* (bilirubina conjugată permeabilă pentru filtrul renal) şi cantitatea mare de *urobilinoizi* (stercobilină+urobilină) în urină cu predominarea fracţiei de *urobilină,* în timp ce *stercobilina* în urină se va constata în cantităţi infime.

Urobilinuria exagerată în icterul hepatic apare în rezultatul perturbării procesului de transformare a urobilinogenului (circuitului hepatoenteral). Această perturbare se constată chiar în faza iniţială a hepatitei acute virotice. Urina supracolorată în primele ore de boală reprezintă un simptom specific esenţial în diagnosticul precoce al hepatitei acute.

De menţionat că în icterul hepatic cantitatea de bilă excretată în duoden e diminuată; apare *hipocolia* (micşorarea cantităţii de bilă evacuată în duoden), tulburările digestive fiind mai puţin exprimate decât în *acolie* (lipsa evacuării bilei în duoden), apărută în icterul mecanic.

În schimb, modificările inflamator-degenerative în această formă de icter sunt mai pronunțate, ceea ce determină dereglarea tuturor funcțiilor hepatice, mai cu seamă, a metabolismului intermediar lipidic, proteic, glucidic etc.

Icterul posthepatic (mecanic) este determinat de creșterea nivelului de bilirubină conjugată în sânge în rezultatul obstrucției, comprimării sau obturării căilor biliare, cu instalarea sindroamelor de colestază și colemie. Obstrucția, comprimarea sau obturarea căilor biliare pot fi condiționate fie de formarea de calculi în vezicula și căile biliare, de exemplu, în colelitiază, fie de tumori ale glandei pancreatice, sau de procese inflamatoare ale căilor biliare.

În aceste circumstanțe este împiedicată pătrunderea bilei în duoden, iar lipsa bilei din intestin (*acolia*), mai cu seamă, a sărurilor acizilor biliari, conduce la dereglarea activității lipazei pancreatice, la diminuarea procesului de scindare, emulsionare și absorbție a lipidelor, cu instalarea sindroamelor de *maldigestie, malabsorbție a grăsimilor,* cu apariția *steatoreei* etc. Mai mult decât atât, evacuarea insuficientă a bilei în icterul mecanic va conduce la acumularea bilei în căile biliare, fapt ce explică instalarea *colestazei*. În rezultatul colestazei, are loc dilatația ductililor și capilarelor biliare, fapt ce explică reîntoarcerea și pătrunderea inversată a bilei concentrate din vezicula biliară și căile biliare extrahepatice în căile biliare intrahepatice, spațiul Disse, în căile limfatice și apoi în torentul circulator, determinând astfel apariția *sindromului colemic.*

În rezultatul colemiei, în sânge pătrund împreună cu bila toți constituenții acesteia. Se constată creșterea conținutului de bilirubină conjugată, colesterol, acizi biliari conjugați, fosfataza acidă etc. Acizii biliari provoacă bradicardia și starea colaptoidă, iar prin excitația terminațiunilor nervoase ale pielii se explică apariția pruritului (*fig. 31.11*).

Acizii biliari acționează toxic și asupra sistemul nervos central, diminuând activitatea neuronilor inhibitori ai creierului, ceea ce determină excitația exagerată ce alternează cu depresiunea, somnolența, ziua, și insomnia – noaptea etc. Deoarece acizii biliari leagă ușor ionii de Ca^{++}, ei vor interveni și în mecanismul *dereglării coagulabilității* sângelui.

De reținut, de asemenea, că din cauza deficitului de absorbție a vitaminei K, apar tulburări de coagulabilitate prin deficit de protrombină (*hipoprotrombinemie*)

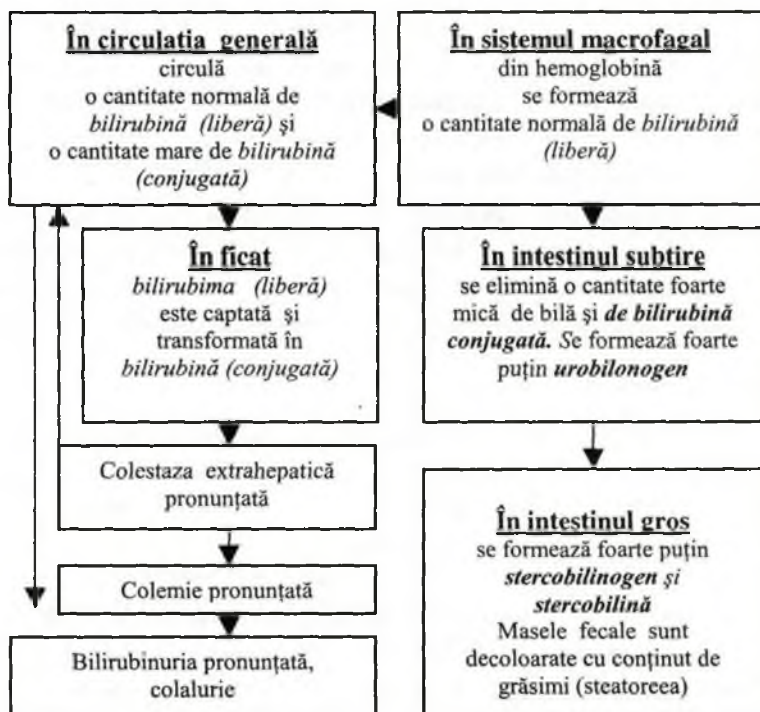


Fig. 36.11. Metabolismul pigmenţilor biliari în icterul mecanic.

cu instalarea *sindromului hemoragic*. Creşterea nivelului de colesterol în sânge (*hipercolesterolemia*) conduce la depozitarea acestuia în epidermis, fapt ce explică apariţia aşa-numitelor *xantoame*.

Pe fundalul acoliei, are loc reducerea activităţii lipazei, tripsinei, amilazei cu dereglarea digerării protidice şi celei glucidice, decolorarea materiilor fecale (lipseşte stercobilina).

În lipsa acizilor biliari poate să apară şi disbacterioza, care contribuie la intensificarea proceselor fermentative, iar ca rezultat apare meteorismul, slăbeşte perestaltismul intestinal, conducând la instalarea *constipaţiei*. Uneori constipaţia poate fi alternată cu *diareea* din cauza slăbirii proprietăţilor bactericide ale bilei. În urină se constată *(bilirubinurie)* şi cantităţi mari de acizi biliari (*hipercolalurie*).

În cazul în care staza biliară este de lungă durată, ea poate determina şi apariţia colestazei intrahepatice concomitent cu creşterea constituenţilor bilei în hialoplasma hepatocitului, provocând unele dereglări ale metabolismului. De exemplu, pot fi inhibate procesele oxidative şi sinteza de ATP hepatic, iar paralel poate fi stimulat consumul legăturilor fosfatmacroergice.

Acizii biliari reţinuţi acţionează direct asupra reticulului endoplasmatic. Pigmenţii biliari, acţionând prin competiţie pentru energie, inhibă sintezele enzimatice. În asemenea condiţii, icterul mecanic se poate asocia cu cel hepatic, cu o evoluţie mai gravă, uneori cu tendinţa de a evolua în insuficienţa hepatică.

36.7. Litiaza biliară

Colelitiaza reprezintă formarea de calculi în căile biliare cu preponderenţă în vezicula biliară. De regulă, calculii biliari sunt constituiţi din colesterol, pigmenţi biliari, săruri de calciu etc. Deosebim: *a) calculi colesterinici, b) bilirubinici şi c) micşti.*

a) *calculii colesterinici radiari* au volumul mic, forma ovală, cu suprafaţă regulată sau uşor rugoasă. Se pot constata în absenţa inflamaţiei şi sunt radiotransparenţi. La tăierea transversală a calculului se obsevă centrul cristalizat constituit din pigmenţi şi săruri de calciu, iar la periferie, calculul este haşurat cu linii radiare.

b) calculii bilirubinici apar în staza biliară, au culoarea întunecată, volumul mai mic decât la cei colesterinici, cu suprafaţa neregulată. Se pot constata în prezenţa inflamaţiei, sunt multipli şi radioopaci. De menţionat că calculii bilirubinici fără conţinut de colesterol se întâlnesc foarte rar, ceea ce explică rolul primordial al colesterolului în formarea de calculi biliari.

c) calculi micşti sunt constituiţi din colesterol, bilirubinat de calciu şi bicarbonat de calciu. Se constată mai frecvent în vezicula biliară, sunt multipli, neregulaţi, având o suprafaţa riguroasă, uneori şlefuită. Apar în rezultatul inflamaţiei veziculei şi căilor biliare şi sunt radioopaci. Foarte rar se întâlnesc calculii biliari de culoare albă, foarte duri, formaţi din masele proteice, rămăşiţe celulare îmbibate cu săruri de calciu. De regulă, sunt rezultatul modificărilor inflamatorii în căile biliare.

Etiologia şi patogenia. E ştiut faptul că în bilă acizii biliari menţin colesterolul în starea lichidă. Micşorarea concentraţiei acizilor biliari în bilă

este elementul litogen principal, care conduce la instabilitatea colesterolului în soluția coloidală a bilei şi la sedimentarea acestuia.

Diminuarea acizilor biliari în bilă se constată în caz de inflamaţii, datorită exsudatului inflamator, bogat în albumine cu sarcină electronegativă, în caz de infecţii care pot produce modificări ale pH-ului şi ale încărcăturii electrice a coloizilor din bilă, în rezultatul stazei biliare, hipercolesterolemiei etc.

În asemenea circumstanțe se reduce solubilitatea acizilor graşi, bilirubinatului de calciu şi bicarbonaţilor de calciu, ceea ce favorizează sedimentarea colesterolului şi formarea de calculi biliari.

36.8. Dereglarea funcţiei antitoxice a ficatului

Biotransformarea reprezintă funcția de protecție chimică a ficatului (denumită şi *funcția antitoxică,),* efectuată în hepatocite prin intermediul sistemului enzimatic al reticului endoplasmatic agranulocitar şi mitocondriilor. Funcția antitoxică este destinată detoxificării substanțelor toxice de origine endo- şi exogenă.

Reacțiile biochimice ce stau la baza biotransformării sunt foare variate.

Prin intermediul proceselor de glicurono- şi sulfoconjugare, acetilare, metilare, decarboxilare, dezaminare, oxidare, reducere ş. a., hepatocitele transformă metaboliții toxici, substanţele hepatotoxice în produşi netoxici sau mai puțin toxici, eliminați din organism cu materiile fecale şi cu urina.

De exemplu, amoniacul – metabolit foatre toxic – este detoxifiat în ficat prin intermediul aşa-numitei sinteze protectoare a ureei.

Metaboliţii toxici de tipul indol, fenol, scatol sunt supuşi procesului de sulfoconjugare. Bilirubina liberă, prin procesul de glicuronoconjugare, este transformată în bilirubină conjugată. Compuşii conjugați sunt inofensivi şi se elimină cu urina.

În ficat sunt metabolizați hormonii corticoizi (până la 17-cetosteroizi), hormonii tiroidieni, hormonii androgeni şi estrogeni, aldosteronul şi hormonul antidiuretic, pigmenţii şi acizii biliari, o serie de substanțe presoare şi depresoare, histamina şi acetilcolina, substanțele provenite din putrefacția intestinală, unele medicamente – sulfanilamidele, analgeticele, antibioticele etc.

De menţionat că în procesul de biotransformare unii compuşi netoxici sau puţin toxici pot devini mai toxici. De exemplu, sulfanilamidele supuse în

ficat procesului de acetilare devin mai puţin solubile şi uşor sunt sedimentate în căile urinare, ceea ce conduce la dereglarea funcţiilor rinichilor. Mai toxic pentru bolnavii cu boli hepatice e consumul de alcool etilic, întrucât oxidarea acestuia în ficatul alterat se soldează cu formarea în cantităţi mari a unui metabolit foarte toxic – *aldehida acetică*, care, din cauza blocării procesului de oxidare a grupelor aminice, nu se trasformă în acid acetic.

De reţinut că celulele hepatice posedă şi capacitatea de a capta selectiv din sânge şi de a elimina prin bilă unele substanţe străine ce nu sunt supuse transformărilor biochimice. De exemplu, celulele *Kupffer* captează din sânge diferiţi coloranti, substanţe coloidale, fiind apoi eliminate prin bilă, deoarece ele sunt impermeabile pentru filtrul renal.

Mai mult decât atât, celulele Kupffer, prin intermediul fagocitozei active, înlătură din sânge diferiţi agenţi infecţioşi, substanţe corpusculare, complexele antigen-anticorp, fragmentele celulare necrotizate etc., fapt ce explică rolul funcţiei imune protectoare a acestor celule (denumite şi macrofage fixate ale ficatului, celule stelate ale ficatului, reticulo-endoteliocite).

Prin urmare, în insuficienţa hepatică în afara invadării organismului cu metaboliţi toxici, cu substanţe hepatotoxice, se mai constată o biotransformare insuficientă în ficat, caracterizată prin:

- dereglarea catabolismului hormonilor steroizi (diminuarea nivelului de 17-cetosteroizii în urină, în schimb, în sânge va creşte nivelul de corticosteroizi cu manifestări clinice asemănătoare celor din sindromul Kushing – striuri ale pielii, faţa mongoloidă, hirsutism etc.);
- acumularea în sânge a metaboliţilor toxici (amoniacului, neuromediatorilor falşi, aldehidei acetice, fenolului, scatolului, indolului etc.), fapt ce conduce la apariţia comei hepatice;
- dereglarea metabolizării ADH-lui şi aldosteronului cu retenţia de apă şi tendinţă spre edem interstiţial generalizat;
- dereglarea detoxificării hormonilor estrogeni, ceea ce provoacă la bărbaţi atrofie testiculară, sterilitate, ginecomastie, depilare etc.;
- blocarea metilazelor, urmată de diminuarea sintezei creatinei, adrenalinei, metilnicotinamidei, acetilcolinei şi soldată cu tulburări în transmiterea sinaptică neuromusculară;
- reducerea sintezei acidului hipuric din acid benzoic şi glicocol;

- incapacitatea ficatului de a neutraliza excesul de histamină, fapt ce explică apariția hipotensiunii, vasodilatației capilare, exsudației, precum şi pruritului.

Aşadar, tulburările funcției antitoxice, apărute în insuficiența hepatică, vor determina o acumulare a produşilor de degradare metabolică şi o incapacitate parțială sau totală a ficatului de a-i neutraliza, generând modificări la diferite niveluri: molecular, celular, tisular, la nivel de organ, ceea ce determină variata expresie clinică a insuficienței hepatice, inclusiv a comei hepatice cu prăbuşirea tuturor funcțiilor ficatului.

36.9. Coma hepatică

Din punct de vedere patogenetic, se disting trei tipuri de come hepatice:

- *coma hepatocelulară*, în care manifestările clinice sunt rezultatul tulburărilor profunde ale funcției hepatocitelor, datorită unor leziuni grave ale acestora;
- *coma amoniacală* din encefalopatia portocavă şi
- *coma prin tulburări hidroelectrolitice*.

Patogenia. Manifestările clinice ale comei hepatice sunt o consecință a produşilor toxici, care acționează la nivelul celulelor organismului, în general, şi al celulelor nervoase, în special. Un rol deosebit se acordă NH_3 şi produşilor toxici din intestin. Datorită anastomozelor portocave, frecvent întâlnite în insuficiențele hepatice (în special cele cirotice), NH_3 şi ceilalți produşi toxici din intestin ocolesc ficatul, pătrunzând direct în circulația generală şi de aici în structurile celulare.

Toxicitatea amoniacului este în funcție de concentrația lui celulară şi mai puțin de cea sanguină, existând o toleranță individuală pentru acest neurotoxic ce depinde, printre altele, de starea funcțională anterioară a SNC.

Tubul digestiv este sediul principal de formare a NH_3, care rezultă din hidroliza bacteriană a ureei.

O parte din NH_3 este absorbită la nivelul mucoasei intestinale şi transportată prin intermediul sângelui port la ficat, unde este extras şi stocat cu glutamina, până când este utilizat în sinteza ureei sau a proteinelor.

Ficatul are şi capacitatea de a elibera amoniac în cursul degradării compuşilor azotați şi a dezaminării aminoacizilor.

Organismul poate neutraliza NH_3 prin două căi metabolice:

- ciclul ornitin, care neutralizează amoniacul formând uree;
- ciclul glutamic, care neutralizează NH_3, formând glutamină; vezi și *fig. 36.12*.

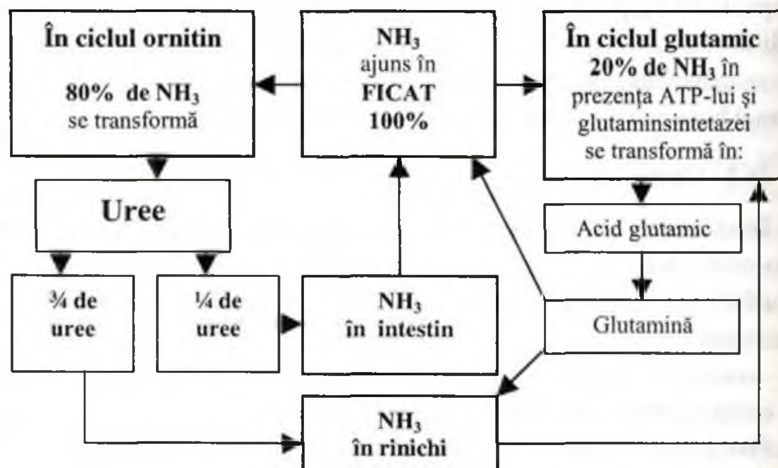


Fig. 36.12. Circuitul schematic al NH_3 în organism.

În insuficiența hepatică o parte din NH_3 intestinal, ocolind ficatul, ocolește și aceste două căi metabolice, care neutralizează amoniacul. Se realizează astfel o *hiperamoniemie* cu acțiune toxică asupra sistemului nervos central.

În mod normal, la nivelul celulei nervoase NH_3 este transportat prin intermediul acidului glutamic, care, captându-l reversibil, îl transformă în glutamină.

Cantitatea mărită de NH_3 din insuficiența hepatică solicită la un moment dat întreaga rezervă de acid glutamic. Apare necesitatea de a sintetiza cantități sporite de acid glutamic, proces care poate fi realizat pe seama acidului alfacetoglutaric. Astfel, acidul alfacetoglutaric este sustras din ciclul Krebs.

Devierea acidului alfacetoglutaric conduce la:

– scăderea acizilor tricarboxilici din ciclul acidului citric;

– acumularea de piruvat și lactat;

– reducerea consecutivă a consumului de oxigen;
– scăderea ATP-lui din cauza creşterii sintezei de glutamină.

În final, sustragerea acidului alfacetoglutaric în afara ciclului acidului citric conduce la dereglarea echilibrului ciclului Krebs, concomitent cu diminuarea fosforilării oxidative şi metabolismul lui în scoarța cerebrală.

Pe lângă NH_3 mai sunt şi alți factori, care participă la lezarea neuronului şi care explică astfel patogenia comei hepatice. În aceste condiții, la intoxicația amoniacală se adaugă aminele biogene, acizii graşi cu lanțuri scurte, dereglările metabolismului proteic (hipoalbuminemia), dereglările coagulabilității, cetoacidoza, modificările echilibrului acidobazic, modificările electrolitice, hiperlactacidemia, hiperpiruvicemia, hipertensiunea portală, precum şi perturbarea tuturor celorlalte verigi ale metabolismului intermediar, realizându-se în ansamblu tabloul dinamic al comei hepatice (v. şi "Coma" v. I. p. 471).

37. Fiziopatologia rinichiului

Conf. univ. Stela Todiraş, conf. univ. A. Vişnevschi

37.1. Dereglările filtraţiei glomerulare
37.2. Dereglările reabsorbţiei canaliculare
37.3. Dereglările secreţiei tubulare
37.4. Dereglările evacuării urinei
37.5. Dereglările funcţiei endocrine a rinichilor
37.6. Insuficienţa renală

Funcţia principală a rinichiului este mentinerea homeostaziei mediului intern, şi anume, a homeostaziei hidrice, volemice şi homeostaziei hemocirculaţiei, homeostaziei electrolitice (concentraţia în lichide a ionilor de Na, K, Ca, Mg, Cl, fosfaţi), presiunii osmotice, echilibrului acidobazic (concentraţia ionilor de hidrogen). Rinichii participă în metabolismul proteic, glucidic, lipidic, incretă renina, chinine, eritropoietine, prostaglandine şi 1-25-dihidroxicolecalciferol (1-25-(OH)2D3). Prin eliminarea urinei, rinichii menţin concentraţia optimă în mediul intern al metaboliţilor intermediari şi finali.

Multiplele funcţii ale rinichilor sunt efectuate de structurile specializate ale nefronului – unităţi morfofuncţionale de bază ale rinichiului. Principalele procese prin care nefronul efectuează funcţiile homeostatice sunt filtraţia glomerulară, reabsorbţia canaliculară, secreţia canaliculară, evacuarea urinei prin căile urinifere, secreţia endocrină de substanţe biologic active.

Nefronii constău din arteriola aferentă, care se ramifică în cca 50 capilare paralele, formând glomerulul renal. Capilarele glomerulului confluează în arteriola eferentă, care ulterior se ramifică din nou în capilare. Doar capilarele formate din arteriola eferentă confluează în venule. Capilarele glomerulare sunt acoperite de un strat de celule, care formează capsula Bowman, care, la rându-i, trece în tubul proxim. În cavitatea capsulei Bowman are loc filtraţia lichidului din capilarele glomerulare.

Tubul proxim continuă în ansa Henle, situată adânc în parenchimul rinichiului, unele anse ajung până la suprafaţa medularei renale. Fiecare ansă este alcătuită dintr-o porţiune descendentă şi una ascendentă. Pereţii porţiunii descendente şi ai jumătăţii iniţiale a celei ascendente sunt foarte subţiri şi din acest motiv segmentul este numit segmentul subţire al ansei Henle. Restul porţiunii ascendente a ansei Henle, care se îndreaptă din nou spre corticală, are pereţii groşi ca şi celelalte porţiuni ale tubului urinifer; această parte a ansei Henle este denumită segmentul îngroşat al porţiunii ascendente.

La nivelul cortexului mai mulţi tubi distali confluează şi formează tubul colector cortical, care se întoarce din nou de la stratul cortical la cel medular, devenind tub colector medular, numit simplu tub colector.

Întregul sistem tubular al rinichilor este înconjurat de o reţea de capilare provenite din arteriola eferentă şi denumită peritubulară. Cea mai mare parte a capilarelor reţelei peritubulare înconjoară tubii proximi, distali şi colectorii corticali. Din porţiunile mai profunde ale reţelei peritubulare se desprind ramuri capilare lungi, numite vasa recta, ce intră adânc în stratul medular, însoţind ansele Henle, iar ulterior se varsă în venele corticale.

37.1. Dereglările filtraţiei glomerulare

Filtraţia glomerulară reprezintă procesul de filtrare a lichidului din capilarele glomerulare în cavitatea capsulei Bowman prin filtrul renal. Lichidul, care se flitrează prin glomerul în capsula Bowman, este numit ultrafiltrat glomerular.

Filtrul renal este constituit din trei straturi suprapuse. Primul strat al filtrului renal este format de endoteliul capilar străpuns de numeroşi pori cu diametrul de 50–100 nm, prin care nu pot trece doar celulele sanguine. Al doilea strat este membrana bazală, constituită dintr-o reţea tridimensională de glicoproteine înconjurate de matricea intercelulară; membrana bazală posedă o sarcină polianionică negativă. La microscopia electronică membrana bazală apare uniformă şi, probabil, prezintă o sită fină, ce reţine proteinele plasmatice cu masa moleculară mare. Al treilea strat este cel mai fin filtru constituit din epiteliul capsulei Bowman, care în

locurile de contact cu capilarele glomerulare formează numeroase "piciorușe", de unde vine și denumirea lor de podocite. Prin împletirea acestor "piciorușe" se formează fante intercelulare cu dimensiunile de 20 – 50 nm umplute cu sialoproteină. Glicocalixul reduce și mai mult permeabilitatea filtrului renal, lăsând să treacă doar macromoleculele cu raza de 1,5 – 4,5 nm. Luând în considerare faptul că glicocalixul are încărcătură negativă, acesta prezintă un filtru selectiv mult mai drastic pentru proteinele plasmatice polianionice (încărcate negativ), decât pentru cele neutre sau încărcate pozitiv. Aceasta explică reținerea selectivă în sânge a albuminelor. Selectivitatea permeabilității filtrului renal depinde de caracteristicele substanțelor care filtrează: de masa moleculară, încărcătura electrică și configurația sterică a moleculelor, de starea lor de hidratare, vâscozitatea plasmei, gradientele presiunilor hidrostatice și coloidosmotice transcapilare și gradientele de concentrație ale substanței pe cele două fețe ale filtrului renal. Substanțele cu masa moleculară de până la 5200 filtrează, la fel de ușor ca și apa, dar din proteinele cu masa moleculară de 69000 filtrează doar 0,5% din numărul de molecule. Putem considera că membrana glomerulară este aproape impermeabilă pentru proteinele plasmatice, dar are o permeabilitate foarte mare pentru toate substanțele micromoleculare dizolvate în plasmă. Filtratul glomerular are aproape aceeași compoziție ca și lichidul care filtrează în interstiții prin porțiunea arterială a capilarului, dar nu conține celule sanguine, practic nu conține proteine (doar 0,03% proteine), conține substanțe micromoleculare organice și anorganice în concentrație practic egală cu concentrația acestora în plasma sanguină. Ultrafiltratul plasmei sanguine din cavitatea capsulei Bowman poartă denumirea de urină primară.

Filtrarea glomerulară este un proces fizic, determinat de interacțiunea următoarelor forțe: presiunea hidrostatică intraglomerulară, presiunea coloidosmotică din capilarele glomerulare și presiunea intracapsulară.

Rezultanta interacțiunii dinamice a celor trei forțe determină *presiunea efectivă de filtrare* (PEF), care se poate calcula după formula

PEF= Ph- (Po + Pc), în care:

Ph – presiunea hidrostatică în capilarele glomerulare (cca 70% din valoarea presiunii arteriale sistemice – 70–80 mmHg); Po – presiunea

coloidosmotică a proteinelor plasmatice din capilarele glomerulare – cca 25 mmHg;

Pc – presiunea intracapsulară determinată de presiunea intrarenală creată de capsula fibroasă inextensibilă a organului şi de presiunea ultrafiltratului (cca 10 mmHg).

Calculată astfel, presiunea efectivă de filtrare variază în limitele de 30–40 mmHg.

Volumul sumar al filtratului a doi rinichi constituie 125 – 130 mililitri pe minut, ceea ce corespunde unei cantităţi de 170 – 180 litri de filtrat glomerular în 24 ore. Acest volum este rezultatul filtrării a 1000 – 1500 litri de sânge, care trece zilnic prin rinichi.

Debitul filtrării glomerulare rămâne în mod normal constant, datorită mecanismelor de autoreglare. Debitul filtrării glomerulare influenţează şi procesele de reabsorbţie canaliculare. Astfel, la un debit de filtrare foarte scăzut, lichidul tubular va traversa tubii uriniferi atât de lent, încât practic se va reabsorbi în totalitate şi rinichii nu vor mai fi în stare să elimine substanţele reziduale. La un debit de filtrare mărit fluidul va trece atât de rapid prin tubi, încât nu se vor putea reabsorbi substanţele necesare organismului.

Până în prezent nu există metode de determinare directă a valorii filtratului glomerular. Acesta se determină indirect, cu ajutorul metodelor clearance. Clearance-ul este volumul de plasmă depurat în fiecare minut de ambii rinichi. Determinarea filtrării glomerulare se realizează cu ajutorul unor substanţe ce corespund următoarelor cerinţe:

- trec liber prin filtrul renal;
- sunt biologic inerte;
- nu se reabsorb şi nu se secretă prin tubii uriniferi;
- nu se metabolizează şi nu se depozitează în rinichi sau în alte organe;
- nu sunt toxice şi nu influenţează funcţiile renale;
- pot fi dozate cu precizie în sânge şi urină.

Substanţa care satisface aceste condiţii este inulina – un polizaharid vegetal cu greutatea moleculară de 5 200.

Clearance-ul inulinei se determină după următoarea formulă:

Vp = Cu x Vu / Cp, unde:

Vp e volumul de plasmă în ml, epurat timp de un minut (clearance-ul);

Cu – concentrația inulinei în urină, mg/dl;

Vu – volumul de urină, ml/ min; Cp - concentrația inulinei în plasmă, mg/dl. Astfel calculat, clearance-ul normal este egal cu 125–130 ml/min. Diminuarea clearance-ului denotă micşorarea capacității de filtrare a glomerulilor renali.

Filtraţia glomerulară poate suferi modificări cantitative şi calitative. Modificările calitative constituie devierile concentrației substanțelor filtrate în urina primară sau apariția în urină a substanțelor, care în normă nu se filtrează.

Din modificările cantitative face parte intensificarea sau diminurea vitezei de filtrație şi, respectiv, a volumului filtratului.

Filtraţia glomerulară poate fi influențată de factori renali şi extrarenali. La rândul lor, factorii extrarenali pot fi suprarenali şi subrenali.

Diminuarea filtrației glomerulare

Din *factorii suprarenali* ce diminuează filtrația glomerulară fac parte:

1) hipotensiunea arterială sistemică, chiar cu păstrarea presiunii arteriale în limitele eficienței autoreglării; scăderea presiunii arteriale sub 70 mm Hg (şoc de diferită geneză, insuficiență circulatorie cardiacă, insuficiență vasculară, deshidratare, hemoragii) este însoțită de scăderea presiunii efective de filtrație şi a debitului sanguin renal cu sistarea filtrației glomerulare. (De menționat că în patogenia anuriei în cadrul şocului are importanță şi alterarea ischemică a rinichiului, iar în insuficiența cardiacă decompensată se tulbură refluxul venos, ceea ce favorizează edemul parenchimului renal cu creşterea presiunii intrarenale şi, respectiv, descreşterea presiunii efective de filtrație);

2) obstruarea, compresia sau obliterarea arterelor renale (tromboză, embolie, ateroscleroză) cu micşorarea debitului sanguin renal, a presiunii intracapilare şi micşorarea presiunii efective de filtrație;

3) hipertonusul sistemului simpatoadrenal, hipersecreția de catecolamine, medulosuprarenaliene sau excitarea aparatului simpatic renal, hipersecreția de renină, care conduc la constricția arteriolei aferente a glomerulului renal, la scăderea presiunii intracapilare şi reducerea presiunii efective de filtrație;

4) reducerea lumenului arteriolei aferente (boala hipertensivă, arterioloscleroză) diminuează debitul sanguin glomerular, scade presiunea intracapilară şi consecutiv reduce presiunea efectivă de filtrație;

5) mărirea presiunii coloidoosmotice a sângelui (deshidratări, administrarea preparatelor proteice) reduce filtraţia glomerulară prin micşorarea presiunii efective de filtraţie. (Procesele patologice suprarenale ce afectează filtraţia glomerulară – V. Capitolele respective în "Fiziopatologie medicală", vol. I).

Din *factorii intrarenali* ce diminuează filtraţia glomerulară fac parte:

1) micşorarea masei nefronilor funcţionali concomitent cu reducerea ariei de filtrare (procese inflamatoare, necroza, nefrectomia, hidronefroza);

2) cauze intraglomerulare ce reduc debitul sanguin glomerular (proliferarea endoteliului capilarelor şi celulelor mezangiale cu îngustarea lumenului vaselor);

3) sclerozarea glomerulilor şi excluderea acestora din procesul de filtraţie;

4) îngroşarea membranelor bazale ca rezultat al precipitării complexelor imune, ceea ce împiedică filtraţia;

5) în bolile colagenice sistemice, vasculite generalizate. (Procesele patologice intrarenale ce afectează filtraţia glomerulară – V. mai jos).

Cauzele *subrenale* sunt factorii care creează dificultăţi în calea evacuării urinei prin căile urinare:

1) nefrolitiaza;

2) obstrucţia sau strictura ureterelor şi a uretrei;

3) hipertrofia prostatei. (Procesele patologice subrenale ce afectează filtraţia glomerulară – V. mai jos).

Obstacolul de lungă durată în calea evacuării urinei conduce la creşterea presiunii în capsula Bowman, concomitent cu scăderea considerabilă a filtraţiei glomerulare până chiar la sistarea filtraţiei.

Consecinţele finale ale scăderii filtraţiei este oliguria (oliguria critică, incompatibilă cu viaţa, este diminuarea cantităţii de urină eliminată sub 400 ml în 24 ore), dishomeostaziile generale (hiperhidratarea, hipernatriemia, hiperkaliemia, acidoza, hiperazotemia).

Sporirea filtraţiei glomerulare

Cauzele posibile ale sporirii filtraţiei glomerulare sunt:

1) dilatarea arteriolei aferente, ceea ce conduce la creşterea presiunii intracapilare, a presiunii efective de filtraţie şi sporeşte cantitatea de filtrat (de exemplu, în stadiul de ridicare a temperaturii în febră);

2) constricţia arteriolei eferente, concomitent cu tonusul normal al arteriolei aferente, ceea ce conduce la creşterea presiunii intracapilare (la administrarea dozelor mici de adrenalină, în stadiul incipient al bolii hipertensive);

3) sporirea presiunii arteriale sistemice peste valoarea de 200 mmHg, ceea ce depăşeşte limita de autoreglare a presiunii în capilarele glomerulare şi conduce la sporirea proporţională a volumului filtratului glomerular şi a cantităţii de urină eliminată;

4) hipoproteinemia absolută (inaniţie, insuficienţă hepatică, proteiunurie masivă) sau relativă (hiperhidratări, resorbţia edemelor), concomitent cu scăderea presiunii coloidosmotice a sângelui şi, respectiv, cu majorarea presiunii efective de filtraţie.

Consecinţa finală a sporirii filtraţiei glomerulare poate fi (în funcţie de reabsorbţia canaliculară) poliuria, care, la rându-i, conduce la deshidratare şi dishomeostazii electrolitice.

Modificările calitative ale filtratului glomerular

Modificările calitative ale filtratului glomerular ţin de compoziţia lui chimică.

Proteinuria glomerulară. Proteinele din urina primară sunt de origine plasmatică şi sunt determinate de creşterea permeabilităţii filtrului renal ca o consecinţă a proceselor alterative, inflamatorii sau degenerative (nefropatii glomerulare), a hipoxiei nefronului (insuficienţa cardio-circulatorie, compresia rinichiului sau torsiunea pediculului renal).

Gradul alterării filtrului renal corelează cu permeabilitatea şi pierderea selectivităţii, ceea ce se traduce prin creşterea masei moleculare şi cantităţii totale de proteine filtrate. Astfel, rinichii sănătoşi filtrează în 24 ore 5–30 grame de proteine cu masa moleculară mică, ce ulterior sunt reabsorbite în tubii renali aproape totalmente, iar proteinuria fiziologică constituie nu mai mult de 100 mg/24 ore.

Leziunile glomerulare uşoare determină proteinurii selective, în care albuminele reprezintă 85% din proteinuria totală, iar restul – globuline cu masa moleculară mică (alfa 1-globuline, siderofilină). Leziunile glomerulare grave antrenează proteinurii masive neselective cu prezenţa în urină a IgG, IgM şi β-lipoproteine. Se consideră că nu există corelaţie

directă între selectivitatea şi valoarea cantitativă a proteiuriei. Proteinuria selectivă este frecvent depistată în sindromul nefrotic cu glomerulii aparent normali sau cu leziuni minime.

Substratul morfologic al proteinuriilor îl constituie leziunile focale sau difuze ale membranei bazale, însă gradul afecţiunii nu corelează cu selectivitatea sau valoarea proteinuriei.

După modul lor de manifestare, proteinuriile glomerulare sunt intermitente şi permanente. Proteinuriile glomerulare intermitente sunt induse de modificările hemodinamicii renale: pe de o parte, scade fluxul sanguin şi consecutiv filtratul glomerular, concomitent cu creşterea permeabilităţii membranei bazale glomerulare, iar, pe de altă parte, diminuează mecanismele de reabsorbţie tubulară a proteinelor, ca urmare a reducerii fluxului sanguin peritubular. După atare mecanism patogenetic se dezvoltă proteinuria ortostatică şi lordotică, proteinuria la frig, proteinuria de stază.

Proteinuriile glomerulare permanente au substrat organic determinat de procesul patologic respectiv (glomerulonefrite acute şi cronice, amiloidoze, diabetul zaharat, colagenoze).

Hematuria

În condiţii fiziologice cu urina se elimină până la 2000 de eritrocite într-un minut, iar depăşirea acestui număr constituie fenomenul patologic denumit hematurie. Hematuria poate fi provocată de numeroase afecţiuni generale (boli infecţioase acute şi cronice, insuficienţă hepatică, colagenoze, avitaminoze), afecţiuni renale (nefrite acute şi cronice, nefrolitiaza, nefrocalcinoza, oxaloza, tuberculoza, hidronefroza, infarctul renal, traumatisme lombare), afecţiuni ale căilor urinare (litiaza vezicouretrală, tumori maligne şi benigne, polipi vezicali, malformaţii vezicouretrale etc.).

Hematuriile de origine glomerulară se caracterizează prin asociere cu cilindrii hematici. Mecanismul fiziopatologic al hematuriilor glomerulare constă în diapedeza eritrocitelor prin filtrul renal hiperpermeabilizat.

Leucocituria glomerulară

Leucocituria este un semn general al afecţiunilor renale şi al tractului urinar, fiind întâlnită mai frecvent în infecţia căilor urinare şi mai rar în procesele degenerative renale sau în glomerulonefrite. Leucocituria

asociată cu hematurii şi cilindrurii este, de regulă, de origine glomerulară. Ea se explică prin diapedeza abundentă a leucocitelor prin membrana filtrantă în cadrul glomerulonefritei cu componenţă exudativă. Leucocituria mai mare de 100 în câmpul de vedere al microscopului se numeşte *piurie.*

Lipuria glomerulară

Lipuria nu este altceva decât prezenţa în urină a diferitelor fracţii de lipide. Lipuria este consecinţa tulburărilor metabolice generale în cadrul sindromului nefrotic şi al degenerescenţei lipidice a epiteliului tubular.

Procese patologice intrarenale ce alterează filtraţia glomerulară

Glomerulonefritele acute. Glomerulonefrita este inflamaţia în focar sau difuză a glomerulilor renali.

Cauzele glomerulonefritelor pot fi factorii biologici (bacterii – streptococi, stafilococi, enterococi, pneumococi, meningococi, Salmonella thyphi, Treponema pallidum, Yersinia enterocolitica; virusul hepatitei B sau C, HIV, rujeolei, varicelei, parotitei infecţioase, viruşii Epstein- Barr, ECHO-, Coxsackie; rickettsii; paraziţi – malarie, toxoplasmoză, trichineloză. Glomerulonefrită poate apărea în cadrul diabetului zaharat, amiloidozei, colagenozelor (LES, poliartrită reumatoidă), vasculitelor, în afecţiuni tumorale, după administrarea unor preparate medicamentoase (antibiotice, anticonvulsive, preparate cu conţinut de Au, Bi, Hg), în complicaţii postvaccinale, în dereglări circulatorii (pericardita constrictivă), tromboza venelor renale.

Patogenie. Leziunile glomerulare pot apărea prin mecanisme imune (cele mai frecvente), metabolice, hemodinamice, toxice, infecţioase etc.

Leziunile imune fac parte din diferite grupe de reacţii alergice: reacţii citotoxice citolitice tip II (depunerea în glomeruli a autoanticorpilor contra unor antigene din componenţa glomerulilor (de ex., anticorpi contra membranei bazale glomerulare); reacţii alergice tip III (complecşi imuni circulanţi) sau complecşi imuni formaţi *in situ*, intraglomerular; reacţii alergice celulare tip IV cu participarea limfocitelor sensibilizate. Astfel, autoanticorpii antiglomerulari depistaţi în sindromul Goodpasture sunt specifici pentru un antigen din lanţul alfa 3 al colagenului de tip IV din componenţa membranei bazale glomerulare şi alveolare. Aceşti epitopi

sunt "ascunşi" în interiorul moleculei de colagen, însă sunt "demascaţi" sub acţiunea unor factori nocivi (infecţii, hidrocarburi ş. a.), care denaturează molecula de colagen.

În afară de anticorpii antimembranari, în glomerulonefrită se evidenţiază şi alţi autoanticorpi – autoanticorpii antiendoteliali, care în glomerulonefrite şi vasculite alterează celulele endoteliale, sporindu-le capacitatea de a fixa leucocite.

Antigenii din complecşii imuni circulanţi pot fi *exogeni* (streptococi, parazitari, virusul hepatitei B sau C, substanţele chimice – săruri de mercur, aur) sau *endogeni* (neoantigeni tumorali, crioglobuline, nucleoproteide, tireoglobulina).

La un raport cantitativ optim dintre antigeni şi anticorpi, se formează complecşi imuni precipitanţi, care sunt fagocitaţi de macrofage; la excesul antigenului se formează complecşi imuni, care nu sunt fagocitaţi, circulă în sânge şi se depun în diverse organe, unde iniţiază reacţii alergice alterative. Depunerea complecşilor imuni circulanţi în rinichi este favorizată de suprafaţa endotelială mare, de fluxul sanguin abundent, de afinitatea electrostatică sau structurală cu componenţii structurali ai filtrului glomerular.

Complecşii imuni circulanţi se depun subendotelial sau în mezangiu, iar complecşii formaţi *in situ* se localizează subepitelial.

După depunerea complecşilor imuni, în glomerul urmează etapa de alterare a acestuia prin activarea sistemului complementului, a factorului Hageman, a sistemului coagulant şi fibrinolitic cu iniţierea reacţiei inflamatorii. Reacţia inflamatoare este asociată de hiperpermeabilitate capilară, emigrarea leucocitelor, activarea plachetelor, activarea factorului Hageman, conversia plasminogenului în plasmină, care, la rândul său, activează complementul – astfel se încheie cercul vicios, care perpetuează procesul. Un fragment al factorului Hageman activizează kalikreina pâna la bradikinină (amină vasoactivă), ceea ce accentuează şi mai mult leziunea celulară. Nu în ultimă instanţă, are loc activizarea proceselor de peroxidare a lipidelor, agresiunea prin radicali liberi a oxigenului, proteaze, limfokine. Mai târziu se produce o transvazare de fibrină şi o organizare a acesteia.

Polimorfonuclearele emigrate în glomerul eliberează substanțe biologic active (serotonina, histamina), care facilitează acumularea complecşilor imuni, enzimelor lizozomale, care alterează structurile glomerulare. Eliberarea constituenților trombocitari (adenozintrifosfatul, serotonina, prostaglandinele, factorul antiheparinic şi de agregare) sporeşte permeabilitatea vasculară, favorizând afluxul complecşilor imuni şi al leucocitelor.

O consecință generală a procesului este proliferarea celulelor epiteliale şi mezangiale, din care cauză mulți glomeruli sunt blocați, iar glomerulii rămaşi neblocați devin hiperpermeabili.

Manifestările glomerulonefritei depind de localizarea leziunilor la nivelul nefronului:

- leziunile endoteliale şi afectarea subendoteliului şi membranei bazale conduc la agregarea leucocitelor, microangiopatii trombotice, vasoconstricție, blocul glomerulului; afectarea difuză bilaterală a rinichilor antrenează insuficiența renală acută;
- leziunile mezangiale generează proteinurie, hematurie;
- leziunile membranare subepiteliale conduc la proteinurie importantă;
- leziunile celulelor epiteliale conduc la apariția insuficienței renale rapid progresante.

Glomerulonefritele cronice. Din punctul de vedere al etiologiei şi patogeniei, acestea se împart în două grupe mari – primare şi secundare. Glomerulonefrita cronică primară are ca bază existența unui focar de infecție streptococică cu producția permanentă de anticorpi antirinichi. În patogenia glomerulonefritei cronice secundare sunt acceptate două mecanisme – reacția alergică de tip IV (celular) şi reacția alergică de tip III (cu complecşi imuni).

Glomerulonefrita cronică decurge prin predominarea proceselor proliferative – dezvoltarea abundentă a matricei mezangiale, care este neomogenă, conținând depuneri proteice, lipidice, fibre de colagen, depuneri granulare constituite din imunoglobuline G şi complement. Uneori se observă depuneri focale subepiteliale, alterarea pedicelelor, focare de proliferare epitelială în interiorul cărora se găsesc depozite de fibrină ca expresie a coagulării intravasculare. Celulele endoteliale proliferează, îngroşând peretele capilar. Tubii suferă procese degenerative

şi atrofice induse de reducerea circulaţiei peritubulare. Aceste modificări morfologice şi dereglări funcţionale ale nefronului reprezintă substratul hematuriei microscopice, proteinuriei, hipertensiunii arteriale, edemelor, reducerii capacităţii funcţionale renale.

Din *manifestările generale* ale glomerulonefritei cronice fac parte următoarele.

Hipertensiunea arterială este consecinţa mai multor mecanisme ce conduc la ischemia rinichiului – ca rezultat al leziunilor vasculare (arterioloscleroza, proliferarea şi îngroşarea endoteliului, blocul capilarelor cu leucocite, complecşi imuni, microagregate şi trombi). Ischemia nefronului declanşează sinteza de renină, care apoi induce formarea de angiotenzină şi hipertensiunea arterială. Din alte mecanisme patogenetice ale hipertensiunii renale face parte pierderea de către rinichi a capacităţii de a inactiva substanţele presoare, deficitul sintezei de substanţe vasodilatatoare cu acţiune locală (prostaglandina E_2).

Proteinuria şi hematuria sunt consecinţe ale creşterii permeabilităţii membranei glomerulare. Proteinuria poate avea ca o consecinţă carenţa proteică, pierderea siderofilinei şi anemia, iar din pierderea urinară a imunoglobulinelor şi complementului rezultă imunodeficienţe secundare.

Leucocituria este rezultatul emigrării leucocitelor din patul vascular în cavitatea capsulei Bowman.

Cilindruria este prezenţa în urină a pseudostructurilor cilindrice formate în tubii renali din eritrocite, leucocite, proteine, lipide, săruri, care se filtrează în cantităţi excesive în cadrul procesului inflamator.

Oliguria consecutivă scăderii filtraţiei glomerulare se datorează reducerii numărului de glomeruli funcţionali şi creşterii numărului nefronilor lezaţi.

Anemia se explică prin micşorarea secreţiei de eritropoietină de către rinichiul lezat, carenţa de Fe şi proteine, cauzată de anorexie, vomă, deprimarea eritropoiezei sub influenţa produşilor toxici, intensificarea hemolizei (toxică, infecţioasă).

Retenţia hidrosalină (edemul, ascita, pleurezia) se explică prin acţiunea factorilor oncoosmotici – hipersecreţia aldosteronului suscitată de hipoperfuzia renală cu retenţia sodiului şi proteinuria cu hipoproteinemie şi scăderea

presiunii coloidosmotice în sânge. La toate acestea se adaugă hiperpermeabilitatea capilară, creşterea hidrofiliei tisulare, acidoza excretorie, hiperemia venoasă cardiogenă ş. a.

Hipoproteinemia (hipogamaglobulinemia, hipo-α1-globulinemia), hiper-α2 şi hiper-α-globulinemia relative se datoresc în mare măsură proteinuriei. La factorii ce accentuează tulburările metabolice sus-numite se asociază şi malabsorbţia proteică, incapacitatea ficatului de a compensa prin sinteză pierderile sporite de proteine etc.

37.2. Dereglările reabsorbţiei canaliculare

Capacităţile de absorbţie a diferitelor segmente tubulare nu sunt echivalente.

Epiteliul tubului proximal. Celulele tubului proxim (până la ansa Henle) asigură reabsorbţia a 65% din filtratul glomerular total. Epiteliocitele tubului proximal manifestă un metabolism intens, conţin un număr mare de mitocondrii, care asigură procesele extrem de intense ale transportului activ de substanţe. Partea apicală a membranei citoplasmatice a celulelor epiteliale ale tubului proximal este dotată cu microvilozităţi şi proteine transportoare ce realizează cotransportul substanţelor absorbite din lumenul tubular în interstiţiu (glucoza şi aminoacizii) şi antiportul substanţelor secretate din sânge în tubi (ionii de hidrogen).

Segmentul subţire al ansei Henle. *Epiteliul segmentului subţire al ansei Henle este bogat în celule cu margine în perie, dar care conţin doar câteva mitocondrii, ceea ce indică o activitate metabolică redusă.* Porţiunea descendentă a segmentului subţire a ansei Henle este foarte permeabilă pentru apă, însă posedă o permeabilitate moderată pentru uree, sodiu şi alţi ioni. Porţiunea ascendentă a segmentului subţire este mai puţin permeabilă pentru apă decât porţiunea descendentă.

Segmentul îngroşat al ansei Henle. Celulele epiteliale ale segmentului îngroşat al ansei Henle sunt similare celor din tubii proximi. Ele sunt adaptate pentru transportul activ al sodiului şi clorului din lumenul tubular în interstiţiu, fiind practic impermeabile pentru apă şi uree.

Tubul distal este împărţit în segmentul de diluţie şi porţiunea terminală. În segmentul de diluţie se reabsoarbe foarte uşor o mare cantitate de ioni,

însă tubul este impermeabil pentru apă şi uree. De aceea acest segment contribuie la diluarea lichidului tubular la fel ca şi segmentul gros al ansei Henle. Epiteliul porțiunii terminale a tubului distal şi a tubului colector este impermeabil pentru uree şi, astfel, întreaga cantitate de uree trece în tubul colector pentru a fi eliminată cu urina definitivă. Ambele segmente absorb masiv sodiul cu concursul aldosteronului. Porțiunea terminală a tubului distal şi tubul colector cortical conțin celule epiteliale speciale, numite celule intercalate, care secretă ionii de hidrogen printr-un mecanism activ contra gradientului de concentrație, controlând astfel echilibrul acido-bazic al lichidelor organismului.

Porțiunea terminală a tubului distal şi a tubului colector este permeabilă pentru apă doar în prezența hormonului antidiuretic, fiind impermeabilă în absența acestui hormon, ceea ce reprezintă un mecanism de control al gradului de diluție a urinei şi a menținerii homeostaziei hidrice.

Reabsorbția şi secreția tubulară

Pe parcursul pasajului filtratului glomerular prin sistemul tubular renal, epiteliul tubular reabsoarbe din filtrat peste 99% de apă, precum şi cantități mari de glucoză, aminoacizi, electroliți şi alte substanțe. Substanțele reabsorbite trec în interstițiu şi de aici în capilarele peritubulare şi astfel se reîntorc în sânge, în timp ce concentrația acestora în urină scade. Alte substanțe sunt secretate din sânge în tubii renali, iar concentrația lor în urina tubulară creşte. Reabsorbția şi secreția prin epiteliul tubular au loc prin pinocitoză, difuziune liberă, difuziune facilitată, osmoză, prin potențial electrochimic şi transport activ.

În tubii renali unele substanțe sunt în exclusivitate reabsorbite (glucoza), altele sunt supuse ambelor procese – reabsorbției şi secreției (Na, K), iar unele substanțe sunt doar secretate (creatinina). Cea mai mare parte de substanțe sunt reabsorbite la nivelul tubilor proximali (cca 80%) – în întregime glucoza, mari cantități de apă (85%), ionii de Na şi alți cationi, acizii aminați (98%), Cl^- (99%), HCO_3^- (80%), $PO4^{3-}$ (95%), K^+ (100%), ureea (60%).

Reabsorbția fiecărei substanțe are mecanismele sale specifice.

Reabsorbția apei şi a electroliților

La nivelul tubului proxim, sodiul şi apa suferă un proces de reabsorbție activă. Reabsorbția sodiului la nivelul tubului proxim, numită reabsorbție

obligatorie, este activă, cu consum de energie şi este cuplată cu retrosorbţia pasivă obligatorie a apei. La nivelul ansei Henle se reabsorb 6% din apa filtratului, în tubul distal 9% şi la nivelul tubului colector 4%. Reabsorbţia apei la nivelul tubilor contorţi distali se efectuează în prezenţa hormonului antidiuretic (vasopresina). Vasopresina acţionează asupra receptorilor specifici V_2 de pe membrana citoplasmatică a epiteliocitului, activează adenilatciclaza intracelulară cu sinteza AMP-ciclic, care stimulează reorientarea agregatelor intramembranare în membrana lumenală şi incorporarea în membrană a canalelor proteice, prin care apa poate să treacă liber.

Reabsorbţia bicarbonatului se realizează într-un mod particular. Bicarbonatul din urina primară se leagă cu ionul de hidrogen secretat în tub cu formarea acidului carbonic. Uilterior acidul carbonic disociază în apă şi dioxid de carbon, care difundează în interstiţiu, unde se leagă cu ionul de hidrogen, formând acidul carbonic, care din nou disociază în ioni de hidrogen şi bicarbonat.

Ionii de calciu şi de magneziu se reabsorb activ, iar mai mulţi anioni, în special, ionii de clor, se reabsorb prin difuzie pasivă, ca rezultat al gradientului electric care provine din reabsorbţia cationilor.

Tulburarea reabsorbţiei apei în tubii proximali poate fi rezultatul conţinutului sporit de substanţe osmotice nereabsorbite, ceea ce condiţionează o diureză osmotică (diabetul zaharat, la administrarea diureticelor osmotice ca ureea, manitolul sau a furosemidului, care inhibă reabsorbţia ionilor de Na). Diminuarea reabsorbţiei apei în tubii distali şi colectori e determinată de insuficienţa hormonului antidiuretic, distrofia epiteliului tubular şi inreceptivitatea la acest hormon (diabetul insipid). Deoarece tubii colectori trec prin stratul medular al rinichiului, patologia interstiţială (amiloidoza, scleroza renală) va conduce la tulburarea reabsorbţiei apei.

Reabsorbţia sodiului. Pe suprafaţa bazală şi laterală a celulei epiteliale tubulare se conţine un sistem de ATP-aze, care scindează ATP-ul şi foloseşte energia eliberată pentru a reabsorbi ionii de sodiu din celulă în interstiţiu şi în acelaşi timp, pentru a transporta ionii de potasiu în celulă. Deoarece din celulă prin ionii de sodiu sunt scoase trei sarcine electrice pozitive, dar cu ionii de potasiu sunt repompate numai două sarcini pozitive, interiorul celulei va avea un potenţial negativ.

Transportul activ secundar se realizeaza prin intermediul multor tipuri de proteine transportoare de sodiu localizate în celulele epiteliale. Intrarea sodiului în celulă este cuplată cu transportul glucozei şi aminoacizilor (cotransport). Ionii de clor sunt reabsorbiţi prin cotransport în porţiunea îngroşată a segmentului ascendent al ansei Henle.

În porţiunea descendentă a ansei Henle ionul de Na este secretat. În porţiunea ascendentă a ansei are loc retenţia de ioni de H şi potasiu, datorită excesului de sarcină negativă produsă de reabsorbţia activă a sodiului. La aceasta se adaugă şi mecanismul activ de secreţie a K, prin intermediul ATP- azei Na/ K dependente.

În cadrul acidozei în ansa ascendentă, la fel ca şi în tubii proximi, este eliminat mai mult ionul de H decât ionul de K.

În tubii distali reabsorbţia sodiului este reglată de aldosteron. Cel mai important stimulator al secreţiei aldosteronului este scăderea raportului de Na şi K plasmatic. Aldosteronul acidifică urina şi alcalinizează plasma. Reglarea secreţiei de Na este importantă atât pentru homeostazia osmotică, precum şi pentru cea acido-bazică, având în vedere că aceşti ioni reprezintă 90% din totalul cationilor extracelulari.

Potasiul, care este reabsorbit la polul apical al celulelor epiteliale a tubilor proximi împreună cu Na şi apa, este ulterior secretat în porţiunea ascendentă a ansei Henle şi în tubii distali, împreună cu H^+, în schimbul ionilor de Na. Eliminarea K^+ în tubii distali şi colectori sporeşte o dată cu creşterea concentraţiei intracelulare a acestuia, la fel şi sub influenţa aldosteronului, care reţine în acelaşi timp sodiul. Atunci când concentraţia extracelulară de K^+ sporeşte, acesta difundează în celulele epiteliale ale tubilor distali şi colectori. O secreţie pasivă a ionilor de K este determinată şi de electronegativitatea tubilor uriniferi produsă de reabsorbţia ionilor de Na.

Tulburarea reabsorbţiei Na^+ este acuzată de insuficienţa de aldosteron sau de blocarea acţiunii aldosteronului de către inhibitori (aldacton). O mare cantitate de ioni de Na se pierde în cadrul alterării sau atrofiei epiteliului tubular, ceea ce va conduce la deshidratări. Dereglarea reabsorbţiei ionilor de sodiu şi a bicarbonaţilor se atestă în cadrul tulburărilor proceselor de acido- şi amoniogeneză la nivelul epiteliului tubular, ceea ce va conduce la

instalarea acidozei. În aceste cazuri, incapacitatea rinichilor de a reabsorbi ionii de Na se traduce prin dishomeostazii osmotice, hidrice şi acido-bazice.

Fosforul anorganic se reabsoarbe proximal în proporţie de 80%-90%, iar *calciul* – 96% din cantitatea filtrată, restul fiind eliminat cu urina definitivă. Transportul transtubular activ al fosforului este inhibat de parathormon (care favorizează reabsorbţia calciului) şi de hormonii corticoizi (care inhibă şi reabsorbţia calciului). Vitamina D stimulează reabsorbţia fosfaţilor. De menţionat că reabsorbţia calciului este influenţată de calciemie (la concentraţia calciului în sânge sub 8 mg/dL reabsorbţia este stimulată, iar peste 10 mg% – inhibată).

***Reabsorbţia substanţelor cu valoare nutritivă*:**

În filtratul glomerular se conţin cinci grupe de substanţe cu valoare nutritivă deosebită pentru organism: glucide (glucoza), proteine, aminoacizi, ionii acetoacetat şi vitaminele. Toate aceste substanţe sunt reabsorbite complet prin transport activ în tubii proximali.

Reabsorbţia proteinelor. Prin filtrul renal, în decurs de 24 ore, trec cca 30 g de proteine. Aceasta ar reprezenta o pierdere masivă pentru organism, dacă ele nu ar fi readuse în sânge. Întrucât macromoleculele proteice au dimensiuni prea mari pentru a fi transportate prin mecanisme obişnuite, trecerea lor prin membrana celulei tubului proximal se realizează prin fenomenul de pinocitoză. Proteinele înglobate în epiteliocit sunt scindate la nivelul endolizosomilor, iar produşii de hidroliză – la nivelul aminoacizilor, trec în circulaţia generală prin polul contralumenal al celulei tubulare. În filtrat mai sunt prezente şi proteinele secretate de nefron – uromucoidul, mucoproteinele din componenţa membranei bazale glomerulare şi produşii de degradare a fibrinei.

Proteinuriile tubulare se explică prin scăderea reabsorbţiei tubulare a proteinelor filtrate glomerular, o consecinţă a inflamaţiei, distrofiei (amiloidoza, scleroza) sau descuamării epiteliului tubular, tulburărilor limfocirculaţiei în rinichi.

Reabsorbţia tubulară a glucozei

La concentraţia normală în sânge (cca 100 mg/dL), glucoza este complet reabsorbită pe pascursul primei treimi a tubului proxim şi în urina definitivă lipseşte.

Mecanismul reabsorbției glucozei este următorul. Hexokinaza din membrana celulară a tubului proximal transformă glucoza în glucozo-6-fosfat, care intră în celulă, iar sub acțiunea ulterioară a glucozo-6-fosfatazei glucoza este eliberată de esterul fosfat și reîntoarsă în sânge. Până la concentrații de 170–180 mg/dL glucoza este în întregime reabsorbită; cantitatea ce depășește această glicemie pragală nu mai poate fi reabsorbită și rămâne în urina definitivă – survine glucozuria. Depășirea pragului renal de reabsorbție a glucozei este mecanismul glucozuriilor în hiperglicemiile fiziologice și, parțial, în diabetul zaharat. Glucozuria antrenează diureza osmotică, reducerea volumului de lichide extracelulare cu stimularea reabsorbției tubulare a ionilor de Na și glucoză, cu hiperglicemie secundară și scăderea temporară a glucozuriei. Hiperglicemia provenită din acest proces închide cercul vicios. Acesta este mecanismul patogenetic major în comele diabetice hiperosmolare și noncetonice.

Scăderea reabsorbției glucozei poate fi determinată de carența ereditară a enzimelor responsabile de reabsorbția glucozei (hexokinaza). În cazul în care deficitul de trasport transtubular al glucozei este durabil, se vorbește de diabet renal glucozuric, mecanismul căruia constă în reducerea transportului maxim de glucoză.

Glucozuriile cu hipoglicemie se observă în adenoamele pancreatice cu hiperinsulinemie, deoarece insulina are un efect inhibitor asupra glucozo-6-fosfatazei renale.

Glucozuriile în intoxicații (uree, Pb, Hg) se explică prin efectul toxic direct asupra componentelor sistemului de transport transtubular. Astfel, diabetul renal întâlnit în intoxicațiile cu fericianură de K, este o consecință a efectului toxic asupra hexokinazelor renale.

Reabsorbția aminoacizilor

Reabsorbția tubulară a aminoacizilor se efectuează prin mecanisme active specifice fiecărui grup de aminoacizi cu afinitate specifică față de transportor. Mecanismele de reabsorbție a aminoacizilor funcționează prin difuziune în virtutea gradientului de concentrație. Fiecare aminoacid are un anumit punct tubular, în care valoarea reabsorbției este egală cu valoarea difuziunii; cu cât punctul de echilibru este situat mai proxim de tubul contort, cu atât eliminarea urinară a aminoacizilor respectivi va fi mai tardivă și mai redusă chiar în condiții de suprasolicitare a funcției tubulare.

Creşterea eliminării cu urina secundară a aminoacizilor se numeşte *aminoacidurie*. Aminoaciduria apare în cadrul defectelor ereditare ale enzimelor ce asigură transportul glucozei la nivelul tubilor proximi, în bolile renale cu alterări tubulare. Excreția excesivă de aminoacizi s-a depistat în cadrul catabolismului intens în combustii, în afecţiuni hepatice. Unele grupe de aminoacizi au mecanisme comune de reabsorbţie. Astfel, în cadrul tulburării ereditare de reabsorție a unui aminoacid (cistinei), se tulbură şi reabsorbţia altor aminoacizi (lizina, arginina, ornitina).

Defectul sistemelor enzimatice a epiteliului tubilor proximi apare în *sindromul Fanconi*, manifestat prin dereglarea reabsorbţiei aminoacizilor, glucozei, fosfaților cu instalarea acidozei. Pierderea fosfaților conduce la apariţia rahitismului rezistent la vitamina D (diabetul fosfat).

Reabsorbția tubulară a ureei

Ureea este reabsorbită în proporţie de 40% prin mecanisme pasive, care acționează pe tot parcursul sistemului tubular, în funcție de gradienţii de concentrație tub – spațiu peritubular şi de fluxul urinar. Rata excreției urinare a ureei este direct proporțională cu concentrația sanguină şi invers proporțională cu permeabilitatea tubului distal.

Tulburările procesului de reabsorbţie a ureei pot fi o consecință a unui dezechilibru glomerulotubular cauzat de leziuni ale glomerulului, cu eliminări mici de uree în ultrafiltrat, dar sunt uneori şi consecințe ale patologiei strict tubulare. Hipercatabolismul proteic asociat cu modificări hidroelectrolitice importante, care suprasolicită funcția tubulară, determină retenția ureei în sânge. Hemolizele acute, bolile infecțioase grave, arsurile, deshidratările, diareele sunt stări în care este depăşită capacitatea de reabsorbție tubulară a ureei şi retenţia acesteia în sânge.

Procese patologice ce dereglează reabsorbția tubulară

Afecțiuni tubulare ereditare

Diabetul insipid nefrogen are la bază o anomalie ereditară, transmisă dominant şi legată de sex şi se caracterizează prin areactivitatea epiteliului tubului contort distal la acțiunea hormonului antidiuretic, ceea ce dereglează reabsorbţia apei şi conduce la poliurie. Se presupune că la baza procesului patologic stă un deficit enzimatic, astfel încât ADH-ul fixat pe celulele

tubulare nu poate activa receptorii citoplasmatici şi ulterior adenilatciclaza şi sinteteza de AMP-ciclic – mesagerul permeabilizării tubului distal faţă de apă. Lipsa de răspuns la ADH–ul administrat exogen limitează localizarea leziunii, fie la nivelul receptorului, fie la nivelul enzimelor implicate în sinteza AMP-ului ciclic.

Diabetul renal glucozuric reprezintă o tubulopatie ereditară în care glucozuria apare la valori normale ale glicemiei. Se deosebesc două forme clinice ale diabetului renal glucozuric – diabetul renal glucozuric obişnuit, substratul căruia sunt nefronii cu leziuni importante şi cu perturbarea procesului de reabsorbţie activă proximă, şi diabetul renal glucozuric, substratul căruia este populaţia nefronală cu leziuni severe şi tulburări ale mecanismului de transport al glucozei.

Rahitismul rezistent la vitamina D este un sindrom, care poate fi ereditar sau dobândit. Boala se manifestă prin rahitism (la copii) sau osteomalacie (la adulţi), cu hiperfosfaturie şi hipofosfatemie, hipocalciurie şi creşterea activităţii fosfatazei alcaline în sânge. Drept mecanism patogenetic al rahitismului rezistent la vitamina D se presupune a fi existenţa unui deficit în sistemul enzimatic al transportului tubular al fosfaţilor asociat cu pierderea capacităţii de răspuns la vitamina D şi parathormon. Se consideră că ar avea loc şi un deficit al absorbţiei de calciu şi fosfaţi la nivelul intestinului printr-un hiperparatiroidism secundar.

Cistinuria este o anomalie ereditară cu transmitere recesivă. În formele severe se caracterizează prin eliminarea urinară, sporită a patru aminoacizi dibazici – cistina, lizina, arginina şi ornitina. Concentraţia plasmatică a acestor aminoacizi rămâne normală.

Sindromul de Toni - Debre – Fanconi este o tubulopatie complexă congenitală sau dobândită (prin intoxicaţii cu metale grele). Mecanismul modificărilor funcţionale este determinat de blocaje enzimatice în celulele tubilor proximi sau de existenţa unor afecţiuni cu deficit enzimatic secundar. Deficitele enzimatice localizate la nivelul sistemelor transportoare împiedică generarea şi utilizarea în ciclul Krebs a energiei necesare proceselor de transport. Consecinţele pierderilor fosfaţilor, glucozei şi aminoacizilor stau la baza simptomelor clinice – poliuriei, constipaţiei, rahitismului vitaminorezistent (la copii) sau osteomalaciei (la adulţi).

Sindromul Hartnup este o afecţiune familială transmisă printr-o genă autosomală recesivă. Boala se manifestă printr-o simptomatologie asemănătoare pelagrei. În urina acestor bolnavi unii aminoacizi, ca alanina, serina, asparagina, glutamina, valina, fenilalanina, tirozina, triptofanul, histidina şi citrulina, se află în cantităţi foarte mari, alţii, ca taurina, glicina, cistina, acidul glutamic, lizina, în cantităţi normale sau moderate.

În sindromul Hartnup se constată tulburarea absorbţiei intestinale şi reabsorbţiei tubulare a triptofanului, precum şi diminuarea transformării triptofanului în nicotinamidă. Consecinţa acestor tulburări este, pe de o parte, aminoaciduria, pe de altă parte – producerea unor cantităţi sporite de indican, care se elimină cu urina.

Diabetul salin renal (pseudohipoaldosteronismul) face parte din tubulopatiile cu transmitere autosomală recesivă. Este caracterizat prin pierderi urinare de sare în condiţiile unui aport normal, ca urmare a insensibilităţii tubilor la acţiunea aldosteronului. Lipsa răspunsului tubului în diabetul salin renal localizează procesul fie la nivelul receptorului tubular, fie la nivelul transmiterii informaţiei de la receptorul aldosteronic la efectorul tubular. În consecinţă, se instalează hiponatriemia, hipocloremia şi hipocalcemia, voma, anorexia, oprirea creşterii somatice, tegumentele palide, adinamia, ascensiunile febrile.

Sindromul Bartter (hipokaliemia cronică ereditară) este o afecţiune cu transmitere recesivă. Boala are ca substrat o hipertrofie a aparatului juxtaglomerular şi se traduce prin hipokaliemie şi hiperpotasiurie, hipernatriemie, alcaloză. Veriga principală patogenetică este reducerea volumului de lichid extracelular (prin diureza osmotică antrenată de ionii care nu se reabsorb), prin creşterea reninei plasmatice, tensiunea arterială normală (prin eliminarea de prostaglandine E), sporirea secreţiei de aldosteron şi alcaloză hipokaliemică.

Tendinţa de excretare a Na^+ se manifestă prin scăderea volumului extracelular, ceea ce va activa sistemul renină - angiotensină - aldosteron, hiperaldosteronism secundar cu reabsorbţia ionilor de sodiu în schimbul ionilor de K, hipokaliemie.

Sindromul Lowe (sindromul oculocerebral) este o afecţiune ereditară cu transmitere recesivă legată de sex. O serie de manifestări extrarenale (întârziere statuto-ponderală, osteoporoză, retardare mintală, hipotonie

musculară, areflexie tendinoasă, cataractă, glaucom şi nistagmus) este asociată leziunilor tubulare proximale (proteinurie, hiperaminoacidurie, glucozurie, fosfaturie) şi distale (eliminări masive de acizi organici neaminaţi, scăderea capacităţii de concenrare a urinei, acidoză hipercloremică şi hipercalciurică cu scăderea capacităţii de reabsorbţie a bicarbonaţilor. Histologic se determină tubi atrofici, fibroză interstiţială focală, hialinizări glomerulare.

Dereglarea mecanismelor de diluţie şi concentrare a urinei

Diluţia şi concentrarea urinei reprezintă două procese, prin intermediul cărora se realizează fie reţinerea electroliţilor (procesul de diluţie), fie economisirea de apă (procesul de concentraţie). Economisirea de electroliţi în procesul de diluţie se realizează prin eliminarea excesului de apă cu cantităţi mici de electroliţi. Economisirea de apă prin procesul de concentrare se realizează datorită eliminării excesului de electroliţi cu cantităţi mici de apă.

Elementul fundamental al mecanismelor de diluţie şi concentrare a urinei este reprezentat de variaţiile concentraţiei osmolare a interstiţiului renal, care creşte progresiv în direcţia cortico-medulară: în regiunea corticala egală cu 300 mOsm-l, iar în cea medulară şi papilară – 1200- 1400 mOsm-l. Menţinerea acestui gradient este posibilă datorită următoarelor particularităţi:

- impermeabilităţii pentru apă şi permeabilităţii pentru ionii de Na a segmentului ascendent al ansei Henle;
- dependenţei permeabilităţii epiteliului tubular de hormonul antidiuretic;
- dependenţei reabsorbţiei distale a Na^+ de aldosteron;
- difuziunii ureii din tubul colector în interstiţiu.

Mecanismele care fac posibilă diluţia şi concentrarea urinii depind de activitatea diferenţiată a segmentelor tubului urinifer, de particularităţile irigaţiei sanguine peritubulare şi ale ţesutului interstiţial, toate aceste structuri formând o unitate morfofuncţională. Funcţiile acestei unităţi pot fi tulburate de hiposecreţia hormonului antidiuretic (diabetul insipid), în polidipsie cu consumul exagerat de apă, la lezarea directă a tubilor, în boli renale cronice (pielonefrite cronice, uropatii obstructive, nefrite interstiţiale cronice).

Osmolaritatea urinii definitive variază mult – rinichiul normal elaborează urină cu osmolaritatea între 1005–1035 mOsm-l, ceea ce se numeşte *normostenurie.*

Hipostenuria (diureza apoasă) este o tulburare a mecanismului de diluţie şi concentrare a urinii, caracterizată prin elaborarea urinii cu o osmolaritate mai mică decât cea a plasmei. Aceasta se întâlneşte în hiperhidratări, diabet insipid, faza compensată a insuficienţei renale cronice şi se asociază cu poliurie. Poliuria hipostenurică poate fi consecinţa leziunilor tubilor contorţi distali, incapabili de a concentra urina hipotonică din segmentul ascendent al ansei Henle. Urina hipotonică trece în tubii colectori, care nu mai posedă capacitatea de a concentra urina, aceasta eliminându-se neconcentrată. Hipostenuria mai apare datorită areactivităţii epiteliului tubular la acţiunea hormonului antidiuretic.

Izostenuria este o dereglare a mecanismului de diluţie şi concentrare a urinii, caracterizată prin eliminarea urinei definitive cu osmolaritatea egală cu cea a plasmei sangvine deproteinizate. Această tulburare apare în cadrul leziunilor difuze ale epiteliului tubilor renali, ale canalului colector, ale leziunilor la nivelul ansei Henle. În acest caz nu se efectuează trecerea ionilor de Na fără apă în interstiţiu şi diluţia (hipotonizarea urinii) în ramura ascendentă a ansei Henle, de asemenea, nu este posibilă nici hipertonizarea interstiţiului.

Hiperstenuria se caracterizează prin elaborarea urinei cu osmolaritatea peste 1035 mOsm-l şi se întâlneşte în stările de deshidratare, în diabetul zaharat etc. Această tulburare caracterizează, de obicei, oliguria.

Sindromul nefrotic

Sindromul nefrotic reprezintă un complex de simptome caracteristice dereglării funcţiilor renale – proteinurie, hipoalbuminemie, disproteinemie, hiperlipidemie şi edeme. Sindromul nefrotic se poate dezvolta primar, precum în cazul nefrozei lipoide, glomerulonefritei membranoase, glomerulonefritei membranozoproliferative. La copii s-a depistat sindromul nefrotic congenital. Sindromul nefrotic secundar se dezvoltă în cazul glomerulonefritei cronice, amiloidozei, nefropatiei gravidelor, în boala serului, artrita reumatoidă, în intoxicaţii cu săruri de metale grele ş. a.

La baza sindromului nefrotic de orice etiologie stă alterarea podocitelor şi a membranei bazale glomerulare de complexele imune, sedimentarea amiloidului, a maselor hialino-fibrinoase şi sporirea permeabilităţii filtrului glomerular pentru proteinele plasmatice.

Mecanismul majorării permeabilităţii filtrului glomerular în nefroza lipoidă constă în pierderea sialoproteinelor din membrana filtrantă, care menţine bariera

electrostatică şi împiedică filtrarea moleculelor de proteine polianionice. Prin filtrul glomeruluar hiperpermeabil în urina primară se filtrează albuminele (până la 15–20 g în 24 ore), ceea ce determină hipoproteinemia (hipoalbuminemia). Concentrația proteinelor plasmatice se reduce până la 30–20 g/l. Hipoalbuminemia, la rândul său, determină scăderea presiunii oncotice a plasmei şi extravazarea lichidului în spațiul interstițial. Hipovolemia consecutivă induce excitarea volumoreceptorilor cu eliminare de aldosteron, a osmoreceptorilor cu eliminarea hormonului antidiuretic şi activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cu reținerea apei şi a ionilor de Na în organism.

În cadrul sindromului nefrotic, în sânge, paralel cu hipoalbuminemia, creşte conținutul α_2- şi β- globulinelor, se dezvoltă hiperlipidemia prin acumularea lipoproteinelor cu densitate joasă şi foarte joasă, creşte nivelul de colesterol şi fosfolipide. Ca factori patogenetici primordiali, ce contribuie la instalarea hiperlipidemiei, sunt considerate scăderea activității lipazei lipoproteice şi intensificarea funcției lipoproteinsintetice a ficatului. Lipoproteidele se filtrează parțial în urina primară, apare lipiduria, iar acumularea proteinelor şi lipidelor în urina primară conduce la distrofia epiteliului canalicular.

Ca rezultat al creşterii permeabilității filtrului glomerular, cu urina definitivă se elimină şi alte substanțe proteice, cum ar fi transferina, imunoglobulina G, antitrombina III, factorii plasmatici ai coagulării – IX, XI, XII. În rezultatul pierderii acestor substanțe, la bolnavii cu sindromul nefrotic se dezvoltă tromboemboliile, scade rezistența imunologică, apar anemii deficitare de Fe, hipovitaminoze D şi C, hipocalcemie.

Complexul de simptome descris se referă mai mult la tabloul clinic al sindromului nefrotic primar. În cazul sindromului nefrotic secundar sunt prezente şi simptomele specifice bolii, pe fundalul căreia s-a dezvoltat acest sindrom.

37.3. Dereglările secreției tubulare

Secreția activă a *ionilor de K,* în schimbul reabsorbției active a ionilor de sodiu, începe în tubul distal şi continuă şi în tubul colector. (Ionii de Na se pot schimba şi cu ionii de H, în conformitate cu necesitățile actuale ale organismului). Schimbul ionilor de Na şi K se realizează în urma modificărilor gradientului lor

de concentrație, prin intermediul unei pompe Na - K, care reabsoarbe sodiul din tubi și elimină din celulă în urină ionii de H sau K. La aceasta se asociază și transferul de Cl^-. Ionii de Na sunt schimbați pe ionii de H în caz de acidoze, iar pe ionii de K în caz de alcaloze. Astfel, creșterea concentrației de K în sânge în alcaloză induce creșterea secreției renale a aceluiași ion, însă inhibă secreția ionilor de H, care, reținându-se în sânge, scade valoarea pH-ului până la valori normale. Din contra, scăderea concentrației ionilor de K în sânge, în acidoze induce scăderea secreției tubulare a aceluiași ion, însă crește secreția ionilor de H, ceea ce va conduce la alcalinizare și la normalizarea pH-ului.

Amoniacul se formează din glutamină sub influența glutaminazei în epiteliocitele tubilor pe întreg parcursul cu excepția segmentului subțire a ansei Henle. Acceptând ionul de hidrogen secretat în lumenul canalicular, NH_3 se transformă în ion NH_4^+. Ionul de amoniu se combină cu clorul urinar și se elimină prin urină sub formă de clorură de amoniu conform reacției: $NH_4^+ + Na^+ Cl^- = NH_4^+Cl^- + Na^+$. În schimbul ionului de amoniu se reabsoarbe ionul de sodiu.

Procesul de amoniogeneză contribuie la eliminarea din organism a valențelor acide în schimbul valențelor alcaline și la menținerea echilibrului acidobazic.

În caz de reducere a masei nefronilor funcționali, de exemplu, în insuficiența renală cronică, secreția ionilor de hidrogen scade, deoarece viteza filtrației glomerulare este sub nivelul de 40 ml/ min, ceea ce se soldează cu acumularea ionilor de hidrogen în sânge și cu dezvoltarea acidozei excretorii. Acidoza cronică, la rândul său, conduce la progresarea patologiei renale.

În bolile caracterizate prin alterări tubulare se dereglează procesul de secreție a ionilor de hidrogen și formarea ionilor de amoniu, ceea ce reduce rezervele bazice din organism. Incapacitatea canaliculelor renale de a secreta H^+ și de a reabsorbi bicarbonații conduce la apariția acidozei canaliculare distale și proxime.

În cadrul acidozei canaliculare distale se dereglează funcția de acidulare a urinei, determinată de incapacitatea porțiunii terminale a nefronului de a regla gradientul H^+, ceea ce conduce la micșorarea excreției amoniului. Se presupune că aceste dereglări depind de deficitul sistemelor enzimatice de transport determinate ereditar. Ca sindrom, acidoza distală poate fi întâlnită

în hipergamaglobulinemie, hepatită cronică activă, hiperparatireoză primară, uropatii obstructive.

În acidoza proximală este tulburată capacitatea canaliculelor de a reabsorbi bicarbonaţii. Patologia poate avea caracter ereditar (boala Wilson, cistinoza) sau se depistează ca sindrom în bolile sistemice şi la administrarea preparatelor diuretice inhibitori ai carboanhidrazei (diacarb). În cadrul acidozei tubulare proximale se tulbură nu numai transportul ionilor de hidrogen, ci şi al substanţelor reabsorbite proximal – glucoza, fosfaţii, acidul uric şi aminoacizii. Complexul tulburărilor enumerate se atestă ca sindromul Fanconi.

Secreţia ionilor de H în tubul contort distal şi în cel colector se efectuează activ, împotriva gradientului de concentraţie. Această secreţie contribuie, pe de o parte, la recuperarea ionilor de sodiu, pe de altă parte – la eliminarea acizilor din organism, care asigură menţinerea în limitele normale a pH-ului sanguin. Secreţia ionilor de H stă la baza procesului de acidifiere a urinei. Ionii de H devin "liberi" în celula tubulară sub influenţa anhidrazei carbonice, care catalizează sinteza acidului carbonic din CO_2 şi H_2O. Acesta din urmă disociază în H^+ şi $HCO3^-$. Schimbul ionic se efectuează prin două mecanisme principale:

1) schimbul ionic dintre H^+ şi Na^+ în procesul de reabsorbţie a bicarbonaţilor (descris mai sus);

2) schimbul ionic dintre H^+ şi Na^+ prin transformarea fosfatului disodic (Na_2HPO_4) din lumenul tubular în fosfat monosodic (NaH_2PO_4). Astfel, un ion de Na este reabsorbit în schimbul unui ion de H, care se elimină prin urină sub formă de fosfat monosodic (acid) conform reacţiei: $Na_2HPO_4 + H^+ = NaH_2PO_4 + Na^+$. Ionul de Na se combină cu ionul HCO_3^- şi trece în sânge sub formă de bicarbonat de sodiu, iar fosfatul acid se elimină prin urină. Atunci când pH-ul urinar atinge valoarea de 4,5 – 4,8, transportul ionilor de H se stopează şi acesta se acumulează în organism.

37.4. Dereglările evacuării urinei

Vehicularea urinei pe traseul urinar poate fi blocată de diverse procese la orice nivel: la nivelul tubilor renali, al bazinetului, ureterelor, vezicei urinare, uretrei. Consecinţa finală a blocării evacuării urinei este nefropatia obstructivă şi uropatia obstructivă.

Nefropatia obstructivă este genericul, care întruneşte totalitatea de leziuni renale apărute consecutiv (secundar) obstrucţiei tractului urinar. Severitatea lezării parenchimului renal depinde de natura, localizarea şi durata obstrucţiei, de presiunea urinei proximal de obstrucţie.

Uropatia obstructivă este genericul, care întruneşte modificările structurale apărute în tractul urinar (nu în rinichi) proximal de locul obstrucţiei. Poate exista izolat, fără leziuni parenchimatoase sau în asociere cu nefropatii.

Nefropatiile obstructive

Cauzele nefropatiilor obstructive sunt toţi factorii care împiedică scurgerea normală a urinei: urolitiaza, adenomul prostatic, tumoarea pelvină, tumoarea extrinsecă sau intrinsecă a căilor urinare, bridele vasculare sau fibroase etc.

Veriga principală patogenetică a nefropatiilor obstructive este creşterea presiunii urinei în căile urinare şi, consecutiv, în tubii renali până la capsula Bowman. Aceasta diminuează gradientul de presiune intracapilară şi intracapsulară, ceea ce diminuează, sau chiar sistează filtraţia. La fel, există un gradient de presiune proximo-distal pe traseul căilor urinare, care asigură vehicularea urinei prin sistemul tubular, calice, bazinet, ureter şi vezică. Când fluxul urinar este interceptat la orice nivel al tractului urinar, vehicularea urinei distal de obstacol se opreşte. Datorită distensibilităţii şi structurilor valvulare, tractul urinar extrarenal acumulează o cantitate de urină, protejând sistemul tubular intrarenal de presiunea anormal crescută. Pe măsura acumulării urinei în volum, ce depăşeşte distensibilitatea căilor urinare, efectul protectiv diminuează şi creşte presiunea intratubulară până la valori egale cu presiunea intracapilară cu sistarea procesului de filtrare. Presiunea intrabazinetală persistent crescută comprimă şi lezează parenchimul renal, mai întâi în regiunea papilei renale, iar ulterior şi în întreg parenchimul – survine etapa alterării organice a parenchimului renal.

În nefropatia obstructivă apare frecvent pielonefrita, care reprezintă factorul patogen secundar. Necroza papilară, expresia maximă a suferinţei ţesutului renal din cadrul nefropatiei obstructive, este efectul comun al obstrucţiei şi infecţiei urinare.

Una din cauzele frecvente ale patiilor obstructive este *urolitiaza*.

Urolitiaza

Etiologia. Cauzele nefro- şi urolitiazei convențional pot fi clasificate în două grupuri:

1. cauze exogene:

a) consumul apei ce conține o cantitate exagerată de ioni de Ca;

b) consumul alimentelor hipovitaminizate (în special, deficitul vitaminei A);

c) factori infecțioşi: infecțiile căilor urinare, tractului digestiv, ale aparatului genital.

2. Cauze endogene:

a) tulburările metabolismului (podagra, boala mielomică);

b) endocrinopatii (disfuncții tiroidiene şi paratiroide).

Condițiile de bază pentru dezvoltarea uro- şi nefrolitiazei pot fi:

1) reducerea conținutului urinar de solubilizanți ce mențin sărurile urinare în stare dizolvată (ureea, creatinina, xantina, citrații) şi de inhibitori ai cristalizării sărurilor (pirofosfat anorganic);

2) sporirea în urină a conținutului de agenți ce declanşează procesul de cristalizare a sărurilor (mucoproteine, săruri ale acidului piruvic, colagen, elastina);

3) modificarea pH-ului urinei: la un pH egal cu 5,0 se sedimentează preponderent sărurile acidului uric, la pH 7,0 – sărurile de amoniu şi fosfatul de Ca;

4) majorarea concentrației sărurilor în urină;

5) tulburarea evacuării urinei – urostaza.

Patogenia. Patogenia urolitiazei în prezent nu are o interpretare univocă. Ținând cont de faptul că "pietrele" urinare constau dintr-un component organic şi unul mineral, pentru explicația dezvoltării nefrolitiazei au fost propuse două teorii.

Conform teoriei de cristalizare, procesul de formare a calculilor este inițiat de cristalizarea sărurilor şi includerea ulterioară a componenților organici (fibrina, colagenul).

Conform teoriei coloidale, se consideră că la început se formează matricea organică şi pe această matrice are loc cristalizarea sărurilor.

Urina este o soluţie cu conţinut bogat de substanţe dizolvate în concentraţii ce depăşesc cu mult limita lor de solubilitate. Echilibrul fiziologic al concentraţiei substanţelor litogene şi al inhibitorilor cristalizării sărurilor şi formării de calculi reprezintă factorul ce menţine sărurile în stare dizolvată şi previne sedimentarea lor. Dereglarea acestui echilibru este mecanismul patogenetic principal al calculogenezei. Există legităţi generale ale litogenezei comune pentru toate cazurile. În plus, există o serie de particularităţi litogenice, etiologice şi clinice, caracteristice urolitiazei infantile. La copii, urolitiaza apare frecvent pe fundalul diferitelor malformaţii congenitale în aparatul urinar şi în diferite perturbări metabolice, condiţii prin care afecţiunea progresează rapid.

Litiaza renală debutează în contextul infecţiilor aparatului urinar sau se asociază la infecţiile apărute primar, uneori fiind dificil a preciza relaţiile de cauză-efect. Noţiunea de *calculi infecţioşi* presupune concremente constituite din fosfat de magneziu, fosfat de amoniu şi apatite carbonice la formarea cărora se implică decisiv, infecţiile aparatului urinar.

Un factor absolut indispensabil pentru constituirea calculilor infecţioşi este scindarea rapidă a ureei sub acţiunea ureazei bacteriene, până la amoniac şi dioxid de carbon. Doar în prezenţa acestei enzime rezervele alcaline ale urinei, concentraţia de amoniu, bicarbonatul şi carbonatul devin suficiente pentru cristalizarea triplu fosfaţilor şi apatitei carbonice. Ureaza este secretată doar de unele bacterii, de aceea multiplicarea lor în urină constituie veriga patogenetică principală a calculogenezei. Se cunosc peste 45 de specii microbiene producătoare de urează, cel mai frecvent (72%) fiind izolat *Proteus*. Mult mai rar se identifică Klebsiella Pseudomonas şi alte specii. (De notat că cel mai frecvent agent patogen al infecţiilor aparatului urinar este Escherihia coli care nu produce urează.)

Este evident faptul că toţi factorii ce predispun la apariţia infecţiilor urinare, inclusiv anomaliile de dezvoltare a organelor aparatului urinar, refluxul vezico-ureteral, disfuncţiile neurogene ale vezicii urinare, sunt concomitent şi factori de risc pentru dezvoltarea uroliţilor infecţioşi. Pe de altă parte, înlăturarea acestora diminuează mult incidenţa recidivelor infecţiilor reno-urinare, deci şi recidivele urolitiazei.

Calculii metabolici sunt o consecință a dismetabolismelor general asociate prin eliminarea în exces cu urina a diferiților metaboliți: ionii de calciu, oxalați, citrați, acidul uric, cistina ş. a.

Hipercalciuria poate fi o consecință a imobilizări îndelungate, a hiperdozării vitaminei D, acidozei tubulo-renală, hiperparatireoidismului primar etc. Hipercalciuria primară este în relație cu absorbția exagerată a calciului la nivel de intestin, care determină sporirea moderată a calciului în lichidele extracelulare, suprimarea producției de parathormon şi, ca urmare, inhibiția reabsorbției calciului în tubii renali. Hipercalciuria renală reprezintă un deficit de reabsorție tubulară a calciului – primară sau dobândită, care determină incapacitatea rinichilor de a reține calciul, acesta eliminându-se în exces cu urina.

Hipocitraturia reprezintă o verigă substanțială a lanțului patogenetic de evoluție a Ca-urolitiazei. Calciul ionizat formează complecşi cu citrații, care se prezintă ca inhibitori de mare forță ai cristalizării oxalaților calcici din urină. Hipocitraturia manifestată este un semn premontoriu de acidoză tubulară, care adesea asociază nefrolitiaza. În pofida celor stabilite, examinarea stării acido-bazice la pacienții cu urolitiază calcică recidivantă şi hipocitraturie nu atestă o stare de acidoză metabolică pregnantă. Ulterior s-a depistat că în procesul de reglare a excreției citraților este esențială nu atât acidoza sistemică, cât acidoza intracelulară din epiteliul tubilor proximali, care suprimă transportul natriului citrat prin marginea "în perie". Deperdițiile urinare de bicarbonați cu descindere în acidoză intracelulară şi hipocitraturie se pot induce şi prin administrarea excesivă de calciu.

Monitorizarea proceselor de precipitare a sărurilor de Ca este o prerogativă a inhibitorilor proteici de cristalizare a substanțelor dizolvate în urină. Printre aceştia se consemnează glicozaminoglicanii, nefrocalcina, uropontina, glicoproteina Tamm- Horsfall, litostatina renală. Mecanismele principale, care se opun proceselor de litogeneză, sunt cele de inhibiție a sărurilor de Ca, de încastrare a cristalelor, regenerarea uroteliului şi prevenirea aderării la acesta a sărurilor.

Hiperoxaluria constituie un factor litogen cu pondere mai mare în raport cu hipercalciuria. Pâna la 90% de oxalați urinari sunt de origine endogenă, constituind produşii metabolici finali ai unor substanțe, în primul rând, ai

carbonaţilor şi acizilor aminaţi. Se evidenţiază hiperoxaluria primară şi secundară.

Hiperoxaluria primară este o maladie ereditară cu transmitere autosomal-recesivă. În funcţie de caracterul defectului enzimatic, această patologie include două variante. Prima presupune deficitul de enzimă hepatică alanin-glicoxilat-aminotransferaza cu excreţia urinară a acizilor oxalic, glicolic şi glicooxalic. A două variantă este cauzată de carenţa D-glicerat-dehidrogenazei. Pentru această variantă nu este caracteristică hiperexcreţia de acid glicolic şi glicooxalic.

Hiperoxaluria secundară sau exogenă se poate iniţia prin consumul excesiv de acid oxalic, absorbţie intensă de oxalaţi în tubul digestiv, în urma diferitelor afecţiuni intestinale sau după intervenţii chirurgicale pe tubul digestiv.

Absorbţia de oxalaţi la nivel de intestin este un proces pasiv, în mod normal absorbindu-se până la 10% din cantităţile ingerate. Calciul ionic formează cu acidul oxalic un complex dificil solubil, ceea ce limitează absorbţia oxalaţilor, în timp ce deficienţa calciului favorizează absorbţia oxalaţilor. Concentraţia calciului intestinal poate fi redusă în carenţa alimentară, consumul alimentar excesiv de acizi graşi liberi care leagă calciul, în afecţiuni ale tubului digestiv, intervenţii pe intestin. Toate cele enumerate constituie fundalul favorabil absorbţiei de acid oxalic liber şi deschiderii spre hiperoxalurie.

Hiperuricozuria este considerată un factor esenţial de risc pentru iniţierea nefrolitiazei urice. Hiperuricozuria se depistează atât pe fundal de hiperurichemie, cât şi la valorile normale ale acidului uric în sânge.

Una din premisele studiate recent ale producţiei excesive de acid uric este deficitul enzimei hipoxantinguanidin–fosforiboziltransferază. În funcţie de gradul acestui deficit, se constată un diapazon foarte larg de semne clinice, sistematizate ca sindromul Lesch-Nyhan. Boala se manifestă prin coreartroză, diferite tulburări neurologice şi poate determina insuficienţa renală deja în perioada infantilă.

Excreţia exagerată a acidului uric poate fi şi de origine renală – în acest caz hiperuricozuria evoluează în lipsa hiperuricemiei. Hiperuricozuria poate fi adesea un element al afectării globale a transportului tubulo-renal,

caracteristic unor stări morbide (sindromul Fanconi, boala Willson, cistinoza etc.), dar poate fi şi secundar ca o stare de hiperhidratare şi hiponatriemie.

Hiperuricozuria este un factor de risc pentru formarea concrementelor de oxalați calcici. Este o deducție sugerată de excreția sporită de acid uric ce caracterizează funcţia renală a bolnavilor cu forme grave de urolitiază prin calciu oxalic. Urații pot constitui nucleele de precipitare a calciului oxalic, epiuzând inhibitorii naturali ai cristalizării sărurilor dizolvate în urină.

Acidul uric este sintetizat din xantină sub acțiunea enzimei specifice – xantinoxidazei. Aşadar, un deficit ereditar al denumitei enzime poate determina concentrația supranormativă a xantinei în sânge şi urină. Potențialul nefrotoxic al xantinei rezidă din înaltul său clearance filtrațional şi reabsorbţia practic imposibilă. De cele mai dese ori, xantinuria este de natură iatrogenă, fiind provocată de blocarea xantinoxidazei prin alopurinol indicat în hiperproducţia de acid uric. Un semn caracteristic al xantiurici este colorația în oranj a urinei.

Cistinuria este o afecţiune familială cauzată de defectul genetic al absorbţiei tubulare a cistinei şi altor aminoacizi dibazici: lizinei, ornitinei şi argininei.

Cistinuria clasică se transmite recesiv-autosomal, trebuie diferențiată de cistinuria izolată, de imaturitatea tubilor renali ai nou-născuților, de aminoaciduria generalizată (sindromul Fanconi) şi de acidemiile organice. Asocierea frecventă a cistinuriei la o serie de alte dismetabolisme nu exclude prezența uroliților din calciuoxalat şi acid uric, cistina însăşi constituind nucleul de cristalizare a acestor săruri.

Consecinţele nefrolitiazei sunt hidronefroza, nefroscleroza, pielita, pielonefrita, abscesele renale.

37.5. Dereglările funcţiei endocrine a rinichilor

Funcţia endocrină este exercitată de aparatul juxtaglomerular al rinichiului, care incretă renina, factorul vasodilatator medulina, eritropoietina şi kininogeninele.

Renina este o enzimă proteolitică sintetizată de către celulele granulare juxtaglomerulare. Eliberarea reninei în circulația sangvină este declanşată de stimuli proveniți la nivelul diverselor formațiuni ale aparatului

juxtaglomerular. Renina eliberată în sângele circulant inițiază o cascadă de reacții metabolice, conform schemei din *fig. 37.1*. Rezultatul final este conversia angiotensinogenei inactive în angiotensină activă.

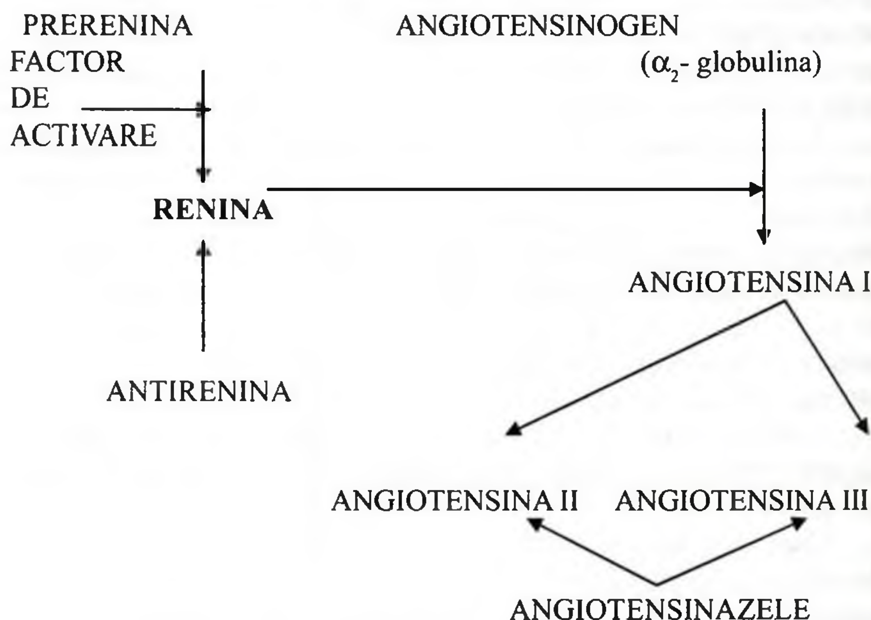


Fig. 37.1. Componentele sistemului renin-angiotensină.

Actualmente la sistemul renal renină-angiotensină s-au mai adăugat adevărate sisteme renin-elaboratoare depistate şi în alte organe. Astfel de substanțe renin-like, denumite izorenine, au fost semnalate în glanda submaxilară, uter şi placentă, lichidul amniotic, limfă, peretele arterelor şi miocardului, țesutul nervos şi, mai ales, în hipofiză şi epifiză.

Reglarea secreției reninei la nivelul aparatului juxtaglomerular se realizează prin intermediul mai multor factori:

- fluxul sangvin renal;
- variațiile sodiului plasmatic şi urinar;
- volumul sangvin total;
- modulații ale activității nervoase vegetative.

Rolul sistemului renină-angiotensină. S-a constatat că angiotensina activă are două acţiuni necontestate: efect vasoconstrictor şi aldosteron-eliberator. În afara acţiunii proprii, angiotensina exercită o serie de acţiuni mediate de către catecolamine şi aldosteron. Sistemul renină- izorenină-angiotensină se comportă ca un sistem hormonal unitar. Diverşii excitanţi fiziologici (ischemie, hiponatriemie, hipovolemie, hipotensiune etc.) determină eliberarea de renină şi izorenină tisulară, urmată de sporirea conţinutului de angiotensină cu efectele vasculare, metabolice şi comportamentale generale ce se întregesc şi se completează reciproc. Prin acţiuni vasoconstrictoare, aldosteroneliberatoare şi stimulatoare asupra sistemului simpatoadrenal, sistemul renină-angiotensină determină creşterea rezistenţei periferice şi volemiei, generând asfel hipertensiunea arterială. Creşterea presiunii arteriale poate să apară fie ca reacţie compensatoare tranzitorie în caz de hipotensiune, hipovolemie, ischemie renală, fie ca fenomen persistent întreţinut de alterarea morfofuncţională a parenchimului renal.

În afară de implicaţiile prin efecte vasoconstrictoare, în diferite sindroame hipertensive, sistemul renină- angiotensină se manifestă şi prin perturbarea secreţiei normale de aldosteron. Activitatea reninei plasmatice prezintă valori majorate în diverse forme de hiperaldosteronism secundar, însoţite de hipertensiune şi edeme.

Eritropoietina. *În urma hipoxiei, în circulaţia sistemică apare un factor cu acţiune stimulatoare asupra eritropoiezei. Acest factor a fost denumit factor stimulator al eritropoiezei (FSE) sau eritropoietină. S-a precizat că eritropoietina este produsă în cea mai mare parte la nivelul rinichiului.*

Referitor la mecanismul de formare şi la efectele eritropoietinei s-a stabilit o analogie cu sistemul renină-angiotensină şi plasmakinine. Eritropoietina s-ar produce, ca şi angiotensina şi plasmakininele biologic active, în urma acţiunii enzimatice asupra unei globuline plasmatice.

De asemenea, se poate afirma că eritropoietina face parte din grupul polipeptidelor plasmatice, biologic active. Stimularea eritropoiezei prin eritropoetină determină majorarea volumului globular sanguin, în timp ce angiotensina şi plasmakininele intervin în reglarea volumului plasmatic.

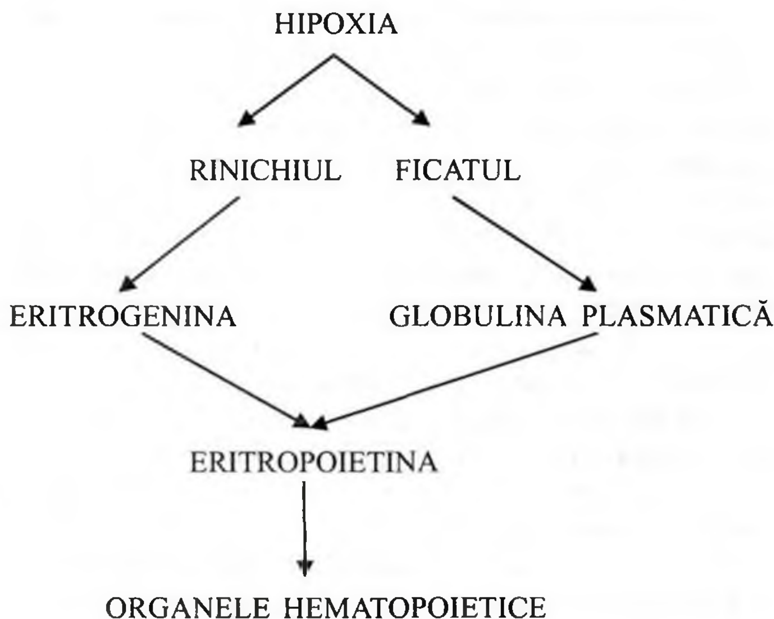


Fig. 37.2. Formarea şi efectele eritropoietinei.

Factorul vasodilatator renal

În zona medulară a rinichiului s-au pus în evidenţă celule interstiţiale încărcate cu lipide. Acestea au toate caracteristicile unor celule secretoare şi sunt în strânsă legătură cu *vasa rectae* şi cu tubii uriniferi. Faptul că celulele respective au proprietăţi secretoare şi că încărcarea lor cu lipide variază a atras atenţia asupra posibilităţii ca acestea să deţină un rol în producerea şi eliberarea de "lipid renomedular antihipertensiv".

Prostaglandine

La nivelul rinichiului au fost evidenţiate mai multe tipuri de prostaglandine. Scheletul tuturor acestor substanţe au la bază structura chimică a unui acid gras nesaturat cu 20 atomi de carbon – acidul prostanoic. În cercetările efectuate s-a demonstrat că medulina este alcătuită din mai mulţi componenţi de natură lipidică, printre care PGE_2 şi PGF_1-alfa şi PGA_2. Dintre acestea acţiunea vasomotoare cea mai marcată o posedă PGE_2. Studiile ulterioare au

precizat că în zona medulară a rinichiului se găsesc şi alte prostaglandine, cum ar fi PGF_2- alfa, de exemplu.

Odată sintetizate la nivelul rinichiului, prostaglandinele sunt imediat catabolizate enzimatic de către 15- hidroxiprostaglandindehidrogenază.

Prostaglandinele acţionează în doze foarte mici, de ordinul nanogramelor. Acţiunea lor diferă de la un organ la altul. Activitatea rinichiului este intens influenţată atât la nivelul polului vascular, cât şi tubular de către prostaglandine. La nivelul arterei renale, prostaglandinele pot induce o puternică vasodilatare, reducând rezistenţa patului vascular renal. Modificările hemodinamice renale determină astfel o intensificare a fluxului plasmatic renal, debitului urinar şi excreţiei sodiului. Efecte similare produc PGA_1 şi PGA_2. Mai mult, efectele hemodinamice ale prostaglandinelor la nivel renal sunt selective, producând o redistribuţie a fluxului sanguin renal: activizarea fluxului sanguin în zona corticală şi scăderea debitului sanguin la nivelul medularei.

La nivelul tubului urinifer, prostaglandinele determină o scădere a reabsorbţiei sodiului şi eliminarea sporită cu urina a acestuia.

Enzime kininformatoare

Kininogenele (de ex., kalicreinogenul), eliberate în sânge, acţionează asupra unei globuline plasmatice (kininogen) prin formarea unor substanţe biologic active de tipul bradikininei. Imediat după formare, plasmakininele sunt rapid inactivate de catre carboxipeptidaze (kininaze) prin desprinderea argininei din lanţul polipeptidic.

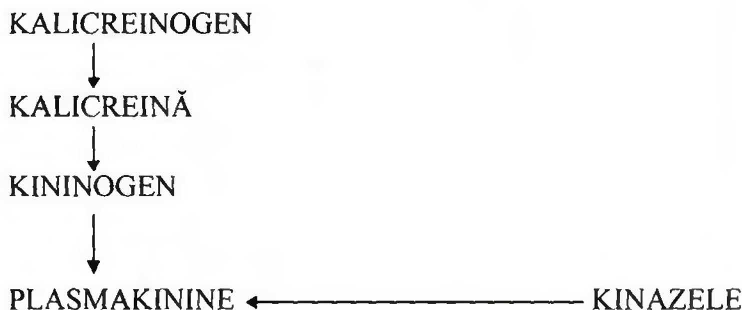


Fig. 37.3. Schema kalikreinogen- kininei.

Formate în torentul circulator, plasmakininele îşi manifestă efectele multiple, inclusiv vasodilataţia şi sporirea permeabilităţii capilare. La nivel renal, aceste efecte sunt prezente în plenitudinea lor.

Au fost descrise fenomene de adevărată competiţie între polipeptidele vasoactive la nivelul capilarelor renale şi din circulaţia generală. Un exemplu elocvent este echilibrul dinamic ce se instalează între sistemele renină-angiotensină şi cel plasmakininic.

În funcţie de predominarea activităţii proteolitice a kalicreinei sau a reninei asupra alfa-2-globulinei plasmatice, rezultatul va fi sinteza plasmakininelor (bradikinina) sau angiotensinei, cu acţiuni vasculare antagoniste, ceea ce asigură menţinerea irigaţiei glomerulare în limitele homeostatice.

37.6. Insuficienţa renală

Evoluţia proceselor patologice din rinichi, ca şi a unor procese suprarenale şi subrenale, poate conduce la insuficienţa renală.

Insuficienţa renală reprezintă sistarea temporară sau persistentă a funcţiilor rinichilor şi se caracterizează prin dishomeostazii generale metabolice, hidro-electrolitice, acido-bazice şi circulatorii. În funcţie de evoluţia clinică, insuficienţa renală se diferenţiază în acută şi cronică.

Insuficienţa renală acută (IRA)

Etiologia şi patogenia IRA. Insuficienţa renală acută poate fi consecinţa atât a proceselor patologice renale (cu afecţiunea parenchimului renal), cât şi a proceselor patologice extrarenale (prerenale şi postrenale).

Dintre factorii etiologici *prerenali* fac parte factorii ce alterează perfuzia renală şi consecutiv filtrarea glomerurală, fără a produce (cel puţin iniţial) modificări structurale în rinichi. La baza perturbării funcţiei renale stă, deci, mecanismul ischemic. În cazurile în care hipoperfuzia renală este severă şi de lungă durată, pot apărea şi leziuni de diferite grade ale parenchimului renal – în acest context la factorii prerenali se asociază şi procese patologice intrarenale.

Un prim grup de factori etiologici prerenali ai IRA include:

- hipovolemia marcată în hemoragii masive, deshidratarea (diaree, voma incoercibilă, fistule digestive, abuz de diuretice, diabetul insipid şi zaharat, transpiraţii abundente, arsuri, hidropizii);

- scăderea debitului cardiac în infarct miocardic acut, embolie pulmonară, miocardite etc.;

- afecţiuni vasculare (obstrucţie reno-vasculară arterială sau venoasă);

- vasodilataţia severă sistemică în şoc de diferită etiologie, septicemii, tratament cu hipontensive;

- vasoconstricţia renală îndelungată în tratamentul cu adrenalină, ergotamină etc.

Scăderea fluxului sanguin renal, care însoţeşte toate procesele patologice enumerate, conduce la redistribuirea fluxului sanguin intrarenal spre medulară, cu ischemia corticalei, ceea ce reduce filtraţia glomerulară. Restabilirea fluxului sanguin renal poate normaliza filtraţia, însă hipoperfuzia renală severă şi îndelungată generează leziuni glomerulare şi necroză tubulară acută. În această fază, refacerea fluxului sanguin renal nu mai ameliorează funcţiile renale. Cu cât ischemia este mai severă şi prelungită, cu atât leziunile tubulare ischemice sunt mai grave. Leziunile renale ischemice sunt datorate penuriei energetice, influxului ionilor de Ca în celule, acidozei intracelulare, alterării activităţii pompelor ionice, disfuncţiilor mitocondriale. Celulele tubulare necrozate pot produce obstrucţia tubulară şi astfel mecanismul de bază ischemic se poate complica cu un mecanism obstructiv secundar.

Factorii etiologici *renali* ai insuficienței renale acute sunt cei cu acţiune nefrotoxică – toxine exogene şi endogene. Efectul toxic este funcția directă a concentraţiei, durata expoziției şi este influențat de factori predispozanţi.

Cele mai importante toxice nefrotrope sunt cele exogene: solvenţi organici, metale grele, toxine din ciuperci, substanţe de radiocontrast, chimioterapeutice, antibiotice, analgezice.

Substanţele nefrotoxice produc leziuni ale epiteliului tubular mai exprimate la nivelul tubilor contorţi, care permit o retrodifuziune masivă a filtratului glomerular cu apariţia oliguriei. Celulele descuamate sau detritusul celular, ca rezultat al acţiunii toxinelor, poate obstrua tubii şi astfel contribuie la asocierea mecanismului obstructiv secundar. Mecanismul obstructiv explică oligoanuria ca manifestare a insufucienței renale prin obstacolele mecanice la nivelul tubilor uriniferi. Ulterior scăderea filtrației glomerulare este consecinţa creşterii presiunii hidrostatice din tubii uriniferi şi capsula Bowman, ce poate egala presiunea de filtrare glomerulară.

Dintre substanţele endogene, care pot produce IRA, menţionăm: hemoglobina în liberă circulaţie, provenită din hemoliză şi mioglobina din sânge, provenită din distrucţia muşchilor scheletici, care se filtrează în glomerul şi ulterior se precipită în tubii renali, obstruându-i cristale cu depunere intrarenală (calciu, oxalaţi, acid uric) cu acelaşi efect.

Acţiunea factorilor *postrenali* ai insuficienţei renale acute constă în obstrucţia căilor urinare de un obstacol ce împiedică eliminarea normală a urinei. Din aceştea fac parte: tumori, calculi, stenoze, cheaguri de sânge. Mecanismul de bază al producerii IRA în această situaţie este obstrucţia căilor urinare concomitent cu creşterea presiunii intracapsulare şi reducerea consecutivă a filtraţiei glomerulare. Obstrucţia căilor urinare determină şi reflexe vasomotorii prin redistribuirea sângelui intrarenal şi ischemia corticală asociată; mecanismul secundar este cel ischemic.

Manifestările insuficienţei renale acute

Principalele sindroame întâlnite în cadrul IRA de orice etiologie sunt: sindromul urinar, umoral şi clinic.

Principalele manifestări, care alcătuiesc *sindromul urinar,* sunt tulburările diurezei şi ale capacităţii de diluţie şi concentrare a urinii.

Dereglările diurezei se manifestă prin reducerea diurezei în perioada de stare a IRA sub 350–400 ml/zi (oligurie), ajungând în formele severe sub 50 ml/zi (anurie). Oliguria poate dura până la 2–3 săptămâni, dar uneori poate depăşi o lună de zile, situaţie în care intră în joc necroza tubulară, glomerulonefrita, vasculita. După faza de oligoanurie, diureza începe să sporească treptat, procesul trecând apoi într-o fază de poliurie (datorită receptivităţii scăzute la ADH a celulelor tubulare regenerate recent). Poliuria severă conduce la tulburări hidroelectrolitice grave, uneori cu consecinţe letale.

Dereglările funcţiilor renale de diluţie şi concentrare a urinei se manifestă prin izostenurie, concentraţia scăzută a electroliţilor în urina definitivă datorită alterării mecanismului multiplicator în contracurent ce stă la baza concentrării urinei. Treptat, paralel cu convalescenţa, se reia capacitatea de diluţie, astfel că poliuria este hipostenurică, iar ulterior se reia şi capacitatea de concentrare.

Sindromul umoral include tulburări hidroelectrolitice şi acido-bazice. Sistarea funcţiilor renale de menţinere a constantelor biologice în limite

normale conduce la o serie de dishomeostazii hidroelectrolitice şi acido-bazice pe fundalul retenţiei metaboliţilor azotaţi de diferit grad.

Retenţia metaboliţilor azotaţi se datorează atât scăderii filtraţiei glomerulare, cât şi hipercatabolismului proteic. Se înregistrează sporirea concentraţiei de uree (rata de creştere este de 10–20 mg%/ zi în formele necomplicate şi de 20–100 mg%/ zi în formele hipercatabolice), creatinină (cu o rată de creştere mai lentă), acid uric, aminoacizi.

Tulburările hidroelectrolitice sunt generate de oligo-anurie şi se manifestă prin hiperhidratare globală (dacă aportul de apă este superior pierderilor) sau prin hidratarea extracelulară (dacă aportul sodic este crescut). Mai rar apare deshidratarea în fazele de poliurie postanurică.

Tulburările electroliţilor sunt variate:

- sodiul este frecvent scăzut (hiponatriemie cu hipoosmolaritate); consecinţă, în special, a unui aport hidric excesiv;
- variaţiile clorului urmează pe cele ale sodiului, cu excepţia pierderilor digestive, în care se pierde mult clor;
- potasiul este, de obicei, majorat (hiperkaliemie), chiar şi în absenţa unor surse exogene de potasiu; în formele complicate (septicemie, hemoliză, distrucţii tisulare) rata creşterii kaliemiei este mai mare şi poate determina tulburări de ritm şi de conductibilitate la nivel de miocard cu modificări caracteristice pe ECG;
- calciemia este, de regulă, redusă şi se datorează hiperfosfatemiei, hipoalbuminemiei şi tulburărilor de hidroxilare renală ale vitaminei D, cu scăderea concomitentă a absorbţiei intestinale a calciului;
- magneziul este sporit moderat;
- fosfaţii şi sulfaţii sunt majoraţi.

Tulburările acidobazice se caracterizează prin acidoză metabolică, datorită suprimării mecanismelor renale cu rol în menţinerea concentraţiilor ionilor de hidrogen în limite constante. Fluxul de ioni de H în tubii renali este mult redus sau abolit, iar paralel apare un consum al bicarbonatului de sodiu de către substanţele acide reţinute.

Sindromului clinic variat include dereglări ale funcţiilor vitale.

Disfuncţiile respiratorii sunt reprezentate, în special, de dereglări ale ritmului respirator (respiraţia Cheyne-Stokes), ale frecvenţei şi amplitudinii

(respirația Kussmaul); pot fi depistate în hiperazotemie și în acidoza metabolică.

Semnele cardiovasculare sunt manifestate prin modificări ale tensiunii arteriale – hipertensiunea arterială în caz de retenție hidrosalină, tulburări de ritm consecutive diselectrolitemiei sau miocarditei asociate, uneori chiar insuficiența cardiacă.

Semnele digestive se întâlnesc la 50% din pacienți și sunt reprezentate de grețuri, vărsături, diaree, anorexie și, în formele grave, de hematemeză sau melenă, ca o consecință a ulcerelor stresogene.

Semnele neuropsihice, care sunt rezultatul acțiunii substanțelor toxice retenționate, acidozei metabolice sau edemului cerebral, se manifestă prin astenie, cefalee, convulsii tonico-clonice.

Tulburările hematologice sunt reprezentate de anemie, rezultată din scăderea eritropoiezei, pe de o parte, și de un anumit grad de hemoliză, pe de altă parte, leucocitoză (chiar și în absența infecțiilor) și trombocitopenie.

Tulburările de hemostază, prezente în mod constant, se datorează unor defecte calitative în funcția plachetelor, deficitului de formare a trombocitelor și perturbărilor în sinteza unor factori de coagulare. Aceste tulburări agravează evoluția IRA prin hemoragii asociate.

Insuficiența renală cronică (IRC). Insuficieța renală cronică (IRC) este rezultatul distrugerii lent-progresive a nefronilor.

Etiologia IRC. Majoritatea nefropatiilor cronice ereditare sau dobândite pot evolua spre IRC, aceste cauze având o variabilitate în incidența dependentă de unele zone geografice.

Cele mai frecvente cauze de IRC sunt:

- afecțiunile glomerulare primare și secundare: inflamație, necrozare, sclerozare, leziuni autoimune, colagenoze (lupus eritematos sistemic etc.), afecțiuni tumorale sau metabolice (glomeruloscleroza diabetică);

- afecțiuni tubulo-interstițiale reprezentate de pielonefrită cronică, nefropatii metabolice (hiperuricemii sau hipercalcemii), nefropatii în intoxicațiile cronice cu medicamente sau metale grele, nefropatita cronică obstructivă;

- afecțiuni vasculare renale: tromboza venelor renale, stenoza arterelor renale, nefroangioscleroza, periarterita nodoasă;

- procese distructive extinse în parenchimul renal (tumori renale, malformaţii congenitale – rinichi polichistic), inflamaţii cronice specifice.

Patogenia IRC. Patogenia disfuncţiilor renale din cadrul IRC sunt explicate de diferite concepţii patogenetice: teoria "anarhiei nefronilor "şi teoria "nefronului intact".

Conform teoriei "anarhiei nefronilor", funcţia renală este asigurată de către toţi nefronii, indiferent de gradul leziunii, de unde rezultă o heterogenitate funcţională marcată.

Teoria "nefronului intact", acceptată de majoritatea specialiştilor, pune accentul pe rolul nefronilor rămaşi intacţi, din punct de vedere morfofuncţional. Datorită nefronilor intacţi, echilibrul glomerulo-tubular al rinichiului se menţine o anumită perioadă în limite normale – faza compensată. Pe măsură ce numărul nefronilor restanţi diminuează, efortul realizat de către fiecare nefron în parte creşte. Atunci când nefronii restanţi nu mai reuşesc să realizeze pe deplin funcţiile renale, survine faza decompensată, cu evoluţie progresivă spre stadiul de uremie terminală.

Evoluţia clinică a IRC reflectă procesele de compensare şi decompensare.

Stadiul I iniţial, stadiul de compensare deplină, este adesea latent din punct de vedere clinic, probele funcţionale glomerulo-tubulare sunt uşor perturbate, dar nu apar tulburări homeostatice. În această perioadă, nefronii funcţionali restanţi constituie peste 50% din populaţia totală de nefroni. Stadiul II se caracterizează prin retenţie azotată compensată. Menţinerea homeostaziei se realizează iniţial prin "poliurie compensatorie". Reducerea numărului de nefroni funcţionali sub 25% antrenează tulburări hidroelectrolitice şi acidobazice. Stadiul III, decompensat, presupune o reducere sub 25% a populaţiei nefronilor funcţionali şi se manifestă prin accentuarea retenţiei azotate şi prin modificări biologice cu un tablou clinic polimorf. Stadiul IV, uremie terminală, cu nefronii restanţi sunt sub 10%, e caracterizat prin oligoanurie, retenţie azotată exprimată şi alterări profunde ale homeostaziei cu manifestări clinice polimorfe. În acest stadiu, supravieţuirea este posibilă doar cu dializa permanentă sau transplantul renal.

Sindroamele din IRC au diferită patogenie.

Sindromui urinar. O dată cu trecerea procesului în stadiul al doilea, apare o poliurie prin diureză osmotică electrolitică, la care poate contribui şi ureea.

După ce şi capacitatea de diluţie a urinei este perturbată, poliuria devine izostenurică, densitatea urinei devine egală cu cea a plasmei deproteinizate. Treptat, pe măsură ce numărul de nefroni scade, poliuria va trece în oligurie, iar în stadiul final – în anurie.

Sindromul metabolico-umoral este constituit din creşterea azotemiei, care reprezintă, până la un punct, un mecanism compensator, creşterea concentraţiei creatininei, a acidului uric, care poate determina apariţia unei nefropatii interstiţiale ce agravează funcţia renală. Toxinele uremice, substanţe rezultate din metabolismul normal sau modificat, se acumulează şi produc efecte toxice. Cele mai importante toxine uremice sunt reprezentate de acidul guanidinsuccinic, poliamide (putrescina), fenoli şi derivaţi fenolici, peptide cu masa moleculară medie şi chiar concentraţiile crescute de parathormon.

Tulburările echilibrului hidroelectrolitic. În evoluţia IRC pot aparea deshidratări (în faza poliuriei compensatorii) sau hiperhidratări (în fazele oligo-anurice). Concentraţiile plasmatice ale electroliţilor se pot modifica în funcţie de etapa evolutivă: – natriemia se menţine în limite normale până la stadiile avansate de IRC; în fazele avansate apare retenţia de Na, pot apărea şi hiponatriemii prin pierderi extrarenale de Na.

- kaliemia poate creşte în fazele finale ale IRC, mai ales prin asocierea cu un catabolism mai accentuat (febră, infecţii) sau prin hemoliză şi alte distrucţii celulare. Tulburările echilibrului fosfo-calcic conduc la apariţia osteodistrofiei renale. Dintre mecanismele principale de apariţie ale acesteia menţionăm perturbarea metabolismului vitaminei D3, hiperfosfatemia prin sporirea reactivă a secreţiei de parathormon, acidoza metabolică şi retenţia de metaboliţi toxici.

Tulburările echilibrului acidobazic se manifestă prin acidoză excretorie, ca urmare a reducerii excreţiei ionilor de H la nivelul tubilor renali şi uneori prin pierderi de bicarbonaţi.

Tulburările metabolice şi de transport transmembranar. În stadiile avansate de IRC, se constată o scădere a activităţii ATP-azei Na-K, datorită toxinelor uremice acumulate în organism. Ca urmare, apar tulburări de transport electrolitic prin membrane, care conduc la acumularea Na intracelular, deprimarea reabsorbţiei tubulare renale de Na şi creşterea excitabilităţii neuromusculare.

Metabolismele intermediare sunt, de asemenea, dereglate. S-a constatat o creştere a insulinemiei (datorită excreției renale scăzute) şi posibilitatea apariției hipoglicemiei. În aceste situații se observă o sporire a concentrației plasmatice de STH şi glucagon, tulburări ale transportului transmembranar al glucozei cu tendință spre hiperglicemie.

Metabolismul lipidic este şi el perturbat. Datorită scăderii activității unor enzime (lipoproteinlipaza, lipaza hepatocitară), are loc diminuarea catabolismului lipoproteinelor, concomitent cu creşterea consecutivă a nivelului seric al acestora şi apariția hiperlipoproteinemiei secundare (mai ales de tipurile III şi IV). S-a mai observat o aterogeneză precoce şi accelerată ce nu depinde de vârstă sau sex.

Modificările metabolismului proteic constau în accentuarea catabolismului cu hiperaminoacidemie consecutivă.

Sindromul clinic

Modificările în aparatul respirator în evoluția IRC sunt reprezentate de edemul pulmonar uremic, determinat de sporirea permeabilității capilarelor pulmonare şi de insuficiența ventriculară stângă. Având o evoluție cronică, acest edem pulmonar poate conduce, pe lângă transudația pulmonară, şi la apariția unor depozite de fibrină în interstițiu, cu evoluție spre fibroză. În cursul IRC este afectată frecvent pleura (pleurite, colecții pleuroase seroase sau hemoragice).

Modificările cardiovasculare, concomitent cu complicațiile infecțioase, reprezintă una dintre cauzele principale de mortalitate în IRC. Cardiopatia ischemică este frecvent depistată, datorită procesului de aterogeneză accelerată.

Cardiomiopatia uremică, produsă, în special, de toxinele uremice, favorizează, concomitent cu cardiopatia ischemică, apariția unor tulburări de ritm sau de conducere (blocuri artioventiculare de diferit grad) şi, cu timpul, se soldează cu insuficiență cardiacă.

Depozitele pericardice de uree sau acid uric determină inflamația acestei seroase (pericardită).

Hipertensiunea arterială apare la peste 70% de bolnavi cu IRC severă. În patogenia acesteia se pune accent pe retenția de apă şi sodiu, pe creşterea volemici şi a rezistenței vasculare periferice.

Modificările digestive vizează toate segmentele tubului digestiv şi, în mare măsură, sunt provocate de ureea care se elimină prin intestin şi, sub acţiunea florei microbiene locale, se transformă în substanţe toxice (carbonatul şi carbamatul de amoniu).

Apar ulceraţii de diferite grade ale mucoasei bucale şi ale limbii, modificări ale gustului şi o halenă amoniacală. Leziunile esofagiene şi gastro-duodenale completează simptomatologia şi sunt de multe ori cauza unor hemoragii digestive.

Au fost descrise, de asemenea, tulburări de absorbţie intestinală.

Modificările osteoarticulare sunt expresia tulburărilor metabolismului fosfo- calcic şi se manifestă sub forma osteodistrofiei renale, caracterizată prin tulburări de creştere şi dezvoltare a oaselor, osteomalacie, osteoporoză, osteoscleroză sau osteită fibroasă. Hiperuricemia poate genera leziuni articulare de tip gutos.

Modificările hematologice vizează, în special, apariţia unei anemii hiporegenerative, al cărei grad depinde de boala care a condus la IRC. Anemia se datorează deficitului de sinteză al eritropoietinei, inhibiţiei toxice a sistemului hematopoietic, malnutriţiei, deficitului de fier şi folaţi, precum şi asocierii unor episoade hemolitice sau hemoragice.

Modificările hemostazei se manifestă prin fenomene hemoragipare (echimoze, purpură, epistraxis, hemoragii digestive, intracraniene etc.), produse ca urmare a tulburărilor trombocitare şi de sinteză a unor factori de coagulare. La baza lor stă acumularea de toxine uremice în organism.

Modificările imunologice se caracterizează prin alterarea funcţiei de apărare imună specifică şi nespecifică, generează o incidenţă sporită a complicaţiilor infecţioase.

Tulburările neuropsihice apar ca consecinţă a toxinelor uremice, a tulburărilor acidobazice asociate sau a edemului cerebral şi sunt reprezentate de astenie, apatie, tulburări de vorbire sau vedere, iritabilitate, semne de neuropatie periferică etc.

Coma uremică reprezintă faza clinică terminală cu manifestări variate.

Se consideră că responsabile de manifestările clinice ale uremiei ar fi acţiunea toxică a substanţelor aromatice reţinute în organism, tulburările hidroelectrolitice şi acido-bazice (deshidratarea, hiperhidratarea, acidoza).

Bibliografie selectivă

1. Abram E. S. The pain clinic manual. J. B. Lippincott Co. 1990, 180 p.
2. Arseni C., Chimion D. Lichidul cefalo-rahidian. Editura didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1979, 271 p.
3. Arseni C., Popoviciu L. Metode de neurofiziologie clinică. Editura Medicală, Bucureşti, 178 p.
4. Badescu M., Ciocoiu M. Compendiu de fiziopatologie specială. Editura Vasiliană, Iaşi, 2001, 371 p.
5. Barbu R., Nedelcu I. Rinichiul. Fiziopatologie clinică. Bucureşti, 1988, 315 p.
6. Berceanu S. Hematologie clinică. Editura Medicală, Bucureşti, 1977, 943 p.
7. Botnaru V. Hipertensiunea arterială: aspecte clinice. Chişinău, 1996, 192 p.
8. Botnaru V. Bolile cardiovacsulare: aspecte de diagnostic. Chişinău, 1997, 349 p.
9. Botnaru V. Bolile aparatului respirator. Chişinău, 2001, 637 p.
10. Cazacu P. Fiziopatologie – 1000 de teste la computer. C.E.P. „Medicina" al USMF, Chişinău, 1998, 315 p.
11. Cobâleanschi L., Cazacu P., Lutan V., Ţuşco V. Dicţionar explicativ fiziopatologic român-rus-francez. Chişinău, „Ştiinţa", 1993, 270 p.
12. Corcimaru I.T. Hematologie clinică. Chisinau, 2001, 298 p.
13. Corcimaru I.T. Anemiile. Chişinău, 2003, p.159.
14. Coliţa D. Anemiile. Clasificare. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, Bucureşti, 1997, 556 p.
15. Cristea I. Terapia durerii. Editura Medicală, Bucureşti, 1996, 246 p.
16. Cucuianu M, Trif. I., Cucuianu A. Hemostaza. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1994, 380 p.
17. Dinu M., Colev V., Bădescu M. Fiziopatologie (curs). Tipografia U.MF., Iaşi, 1988, 210 p.
18. Dorofteiu Mircea. Fiziologie: coordonarea organismului uman. Editura Argonaut, Cluj-Napoca, 1992, 279 p.
19. Gherasim L. Medicina internă. Vol. III. Bolile digestive, hepatice şi pancreatice. Bucureşti, Editura medicală, 2002. 1209 p.
20. Gherasim L. Medicina internă. Vol. II. Bolile cardiovasculare, metabolice. Bucureşti, 1996, 1356 p.
21. Grigoriu G., Puşcariu T. Hematopoieza. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, Bucureşti, 1997, 943 p.
22. Grosu A. Aritmiile cardiace. Chişinău, 1999, 263 p.
23. Guyton A. Fiziologie. Ediţia a 5-a. Bucureşti, 1997, 587 p.
24. Hăulică I. Fiziologie umană. Editura medicală, Bucureşti, 1989, 1214 p.

25. Hossu T., Marcu J., Munteanu N. Anemiile . Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, Bucureşti, 1997, 943 p.
26. Iarovoi A., Cazacu P., Cobâleanschi L., Pitel E. Introducere în imunopatologie. Chişinău, 1995, 90 p.
27. Păun R. Tratat de medicină internă.Bolili cardiovasculare. Partea a II-a. Bucureşti, 1989, 840 p.
28. Răileanu-Moţoiu I. Limfopoieza. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, Bucureşti, 1997, 241 p.
29. Rusnac T. Maladiile nefro-urinare la copil. Tipografia centrală, Chişinau, 2001, 280 p.
30. Saragea M. Fiziopatologie. Vol. II. Editura Academiei Republicii Socialiste România, 1982, 1188 p.
31. Teodorescu Exarcu I. Fiziologia şi fiziopatologia sistemului nervos. Editura Medicală, Bucureşti, 1978, 1071 p.
32. Teodorescu Exarcu I. Fiziologia şi fiziopatologia digestiei.Editura Medicală, Bucureşti, 1982, 706 p.
33. Vâlcu A. Eritropoieza. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, Bucureşti, 1997, 943 p.
34. Адо А.Д. Патологическая физиология. Москва, "Триада-Х", 2001, 457с.
35. Баркаган З.С. Геморагические заболевания и синдромы. Москва, «Медицина» 1988, 500 с.
36. Бурчинский Г. И. Клиническая гастроэнтероглогия. Киев, Здоровья, 1979, 635 с.
37. Вандер А. Физиология почек (перевод с англ.). Санкт-Петербург. 2000, 190 с.
38. Вейн А. М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. Москва, «Медицина», 1989, 266 с.
39. Воробьев А.И. Руководство по гематологии, том.1. Москва, «Медицина» 1985, 442 с.
40. Воробьев А.И. Руководство по гематологии, том.2. Москва, «Медицина» 1985, 366 с.
41. Галперин Э.И. и соавт. Недостаточность печени. М., «Медицина», 1978, 327 с.
42. Гаврилов О.К., Козинец Г.И., Черняк Н.Б. Клетки костного мозга и периферической крови. Москва, «Медицина», 1985, 277 с.
43. Гаврилов О.К. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. Москва, «Медицина», 1981, 328 с.
44. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. Функциональная биохимия синапсов. Москва, 1978, 324 с.
45. Годухин О.В. Модуляция синаптической передачи в мозге. Москва, 1987, 157 с.

46. Денхема М. Дж., Чанарина И.(M.J.Denhan, I. Chanarin). Болезни крови у пожилых. Москва, «Медицина», 1987, 350 с.
47. Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. "Элби - СПБ". Специальная литература, Санкт-Петербург, 1999, 618 с.
48. Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии. "Элби - СПБ". Специальная литература, Санкт-Петербург, 2001, 687 с.
49. Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П. : Механизмы развития болезней и синдромов, "Элби - СПБ". Специальная литература, Санкт-Петербург, 2002, 618 с.
50. Зайко Н.Н. Патологическая физиология. Киев, "Вища школа", 1996, 647 с.
51. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. Москва, «Медицина», 1990, 269 с.
52. Калиничева В.И. Анемии у детей. Ленинград, «Медицина», 1983, 358 с.
53. Леонович А. Л. Актуальные вопросы невропатологии. Минск, 1990, 206 с.
54. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Курс лекций. Москва, 1995, 750 с.
55. Литвицкий П.Ф. Патофизиология, том 2. Москва, ГЭОТАР-МЕД, 2002, 808 с.
56. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. Москва, «Медицина», 1987, 272 с.
57. Петелин Л.С. Ретикулярная формация ствола мозга и синдромы ее поражения. Москва,1982, 265 с.
58. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Регуляция эритропоэза. Москва, «Медицина», 1987, 233 с.
59. Полак Дж.М. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. (перевод с английского). Москва, «Медицина», 1989, 495 с.
60. Подымова С.Д. Болезни печени. М., «Медицина», 1984, 480 с.
61. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И и др. Болезни системы крови. Ташкент, «Медицина», 1987, 650 с.
62. Фербенкс В.Ф. (Virgil F. Fairbanks). Железо. Метаболизм и клинические нарушения. В кн.: Современная гематология и онкология. Москва, «Медицина», 1987, 448 с.
63. Филлипп Дж. Файалкоу (Philip J. Fialkov). Миелопролиферативные заболевания. В кн: Современная гематология и онкология. Москва, «Медицина», 1985, 305 с.
64. Ханбабян М.В. Норадренергические механизмы мозга. Санкт-Петербург, 1981, 122 с.
65. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. Санкт-Петербург, Специальная литература, 1998, 659 с.
66. Шиффман Ф. Дж.Патофизиология крови. М., СПб. Бином – Невский диалект, 2000, 448 с.
67. Шмидт Р. Ф. Физиология человека. Том 3, Москва, 1986.
68. Шмидт Р. Основы сенсорной физиологии. Москва, 1984, 286 с.

Com. 2018
Firma editorial-poligrafică "Tipografia Centrală",
MD-2068, Chişinău, str. Florilor, 1
Ministerul Culturii al Republicii Moldova
Direcţia Edituri, Poligrafie şi Aprovizionare cu Cărţi